

ZUR ÄTIOLOGIE DES GRANULOMA ANULARE
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG
DES KOHLENHYDRATSTOFFWECHSELS

SIGRID SCHNEIDER

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Hautklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. G.W. Korting)

ZUR ÄTIOLOGIE DES GRANULOMA ANULARE

UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES KOHLENHYDRATSTOFFWECHSELS

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Sigrid SCHNEIDER
aus Saarbrücken

Mainz 1974



Dekan: Professor Dr. J. Fischer
Referent: Professor Dr. R. Denk
Korreferent: Professor Dr. G.W. Korting
Tag der mündl. Prüfung: 27. November 1974

Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLEN 1 · RUF 0 6132 / 57 11

INHALT

	Seite
1. Einleitung	1
2. Das klinische Bild des Granuloma anulare	3
a) Makroskopische Erscheinungsformen	3
b) Histologische Charakteristika des Granuloma anulare	5
3. Differentialdiagnostische Abgrenzung gegen andere Granulomatosen	7
4. Zur Ätiologie des Granuloma anulare	13
a) Tuberkulöse Genese	13
b) Beziehungen zur Sarkoidose	15
c) Zur chronisch-infektiösen und allergischen Ätiologie	15
d) Beziehungen zum Rheumatismus	16
e) Andere ätiologische Vermutungen	17
f) Beziehungen zum Diabetes mellitus	17
5. Fragestellung	19
6. Krankengut, Untersuchungsgang und Methode	20
7. Besprechung der Ergebnisse	24
8. Statistische Ergebnisse	32
Granuloma anulare	32
Alopecia areata	33
Tabellen	36
Abbildungen	47
9. Diskussion	62
10. Zusammenfassung	74
Literaturverzeichnis	75

1. EINLEITUNG

Das Granuloma anulare ist seit seiner ersten Vorstellung als "ringed eruptions on the fingers" im Jahre 1895 durch COLCOTT FOX (18) Gegenstand ätiologischer Spekulationen.

Es gelang jedoch bis heute nicht, die Ursache dieser Erkrankung aufzudecken. Unter zahlreichen Synonyma wurde die Zuordnung zu verschiedenen Krankheitssentitäten, nämlich der Tuberkulose, der Sarkoidose, dem Rheumatismus und verschiedenen Infektionskrankheiten mit z.T. noch unbekannten Erregern versucht. Dies beruhte vor allem auf der Variationsbreite der klinischen Erscheinungsformen wie auch der Ähnlichkeit und mitunter Identität des histologischen Substrates mit anderen, sonst histologisch definierten Krankheitsbildern.

Nach der ersten Übersicht der bis 1908 veröffentlichten Fälle von GRAHAM LITTLE (8) faßte ARNDT (2) 1911 die zuvor in England und Frankreich, in Deutschland erstmals 1906 von GALEWSKY (37) beobachtete und unter den Synonyma: ringed eruptions of the fingers, Granuloma anulare, Erythema elevatum et diutinum, Lichen annularis, éruption circinée chronique de la main, érythemato-sclérose circinée du dos de la main, néoplasie nodulaire et circinée des extrémités, neuer Typus benigner sarkoider Geschwülste der Haut beschriebene Erkrankung unter der von RADCLIFFE CROCKER (96) 1902 geprägten und heute allgemein gebräuchlichen Bezeichnung Granuloma anulare zusammen.

ARNDT sah das Granuloma anulare als eine "spezifische chronische Infektionskrankheit der Haut mit derzeit noch unbekanntem Erreger" an. Er wies auf die relativ kritiklose Tendenz hin, das Granuloma anulare als tuberkulöse Erscheinungsform zu betrachten: "Der von einigen Autoren (BROCCO, GRAHAM LITTLE) konstatierten, von anderen Beobachtern jedoch

nicht bestätigten Häufigkeit einer tuberkulösen Belastung (Familienanamnese!) der mit Granuloma annulare behafteten Patienten allein kann natürlich für die Entscheidung dieser Frage kein allzugroßer Wert beigemessen werden, noch dazu, wenn man die außerordentliche Verbreitung der Tuberkulose auf der einen und die Seltenheit des annulären Granuloms auf der anderen Seite berücksichtigt." (2)

In neuerer Zeit wurde versucht, das Granuloma annulare wegen seiner histologischen Ähnlichkeit mit der Nekrobiosis lipoidica (113, 31, 32, 5) möglicherweise auch als durch eine diabetische Angiopathie bedingt aufzuklären.

2. DAS KLINISCHE BILD DES GRANULOMA ANULARE

a) Makroskopische Erscheinungsformen

Das Granulom anulare ist eine Hauterkrankung, die aus schmerzlosen, linsen- bis erbsgroßen, hautfarbenen bis fahl-blassen, derben, halbkugelig prominenten Knötchen besteht. Bei typischer Ausprägung sind sie ring- oder bogenförmig angeordnet, sie können aber auch isoliert auftreten oder Plaques bilden. Häufig sind die Einzelknötchen zentral eingedellt. Wie schon in der ersten Beschreibung von COLCOTT FOX dargestellt, ist peripheres Fortschreiten bei zentraler Involution typisch. Das eingesunkene Zentrum der ca. 1 - 5 cm großen Ringe kann livid- oder bräunlich-erythematös sein (59, 105, 126, 62), die einzelnen Knötchen können einen roten Saum aufweisen. Meist bestehen beim ersten Auftreten der Knötchen (128) geringfügiger Juckreiz oder Schmerzen.

In Abhängigkeit vom Alter gelten als Hauptlokalisation Handrücken und Fingerstreckseiten (bei Kindern seltener als bei Erwachsenen), bei Kindern sind Fußrücken, Knöchelregion und Beine häufiger Sitz der Erkrankung. Manifestation an Kopf und Hals treten wiederum bevorzugt bei Erwachsenen und dabei zunehmend in höherem Alter auf. Der Stamm ist bei Kindern und im Rückbildungsalter häufiger befallen. Neben diesen Hauptmanifestationsorten werden bei Kindern noch andere Lokalisationen beobachtet, insbesondere bei multiplem Auftreten von Granulomata anularia (41). Eine Beteiligung der Schleimhäute gibt es nicht.

In der häufigkeitsanalytischen Untersuchung von GLEITZ und HEITE (41) überwiegen hinsichtlich des zahlenmäßigen Auftretens ein und zwei Herde. Multiples oder gar disseminierte Auftreten wird seltener beobachtet. Im Gegensatz zu früheren Ansichten wurden disseminierte Granulomata anularia von GLEITZ und HEITE immerhin mit 18,5 % und mehr geschätzt (41).

Wenngleich das Kindesalter bei der Erstmanifestation überwiegt, so findet sich ein zweiter Häufigkeitsgipfel des Erstauftretens ohne Geschlechtsunterschied im Greisenalter. Wie schon JACOBI (62) fanden auch GLEITZ und HEITE eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts (JACOBI 57 %, GLEITZ und HEITE 63,5 %). Die Angaben anderer Autoren schwanken zwischen 51,1 und 59,6 % (47, 133, 15, 75), ELLIS und KIRBY-SMITH geben sogar 83 % an (32).

Kennzeichnend für das Granuloma anulare sind ferner das Fehlen subjektiver Beschwerden, Jahreszeitunabhängigkeit und Chronizität (62, 41). Die Knötchen können über Monate und Jahre bestehen und spontan, nur gelegentlich gering atrophisch abheilen (105). In 80 % der von GLEITZ und HEITE (41) ausgewerteten 490 Fälle lag die Bestandsdauer zwischen 5 Monaten und etwa 6 Jahren, nur 10 % hatten einen kürzeren und 10 % einen längeren Verlauf. Nicht selten kommt es zu Rezidiven (41, 128, 105), wobei mehrfache Rezidive beim weiblichen Geschlecht häufiger auftreten. Ein sehr seltenes Ereignis ist das familiäre Vorkommen der Erkrankung (104, 116), wobei gerade diesen Fällen zur Aufklärung der noch unbekannten Ätiologie eine besondere Bedeutung zukommen sollte (62, 104, 116).

Nur erwähnt sei weiterhin der Versuch, durch Größe, Sitz und Grad der subcutanen Ausbreitung oder epidermalen Beteiligung sich vom herkömmlichen Bild unterscheidende Erscheinungsformen als atypische Granulomata annularia abzugrenzen. VISSIAN nennt "formes à nodules non annulaires", "formes géantes", "formes ponctuées et en gouttes", "formes à type de lèpre tuberculoïde", "L'aspect cheloiden, de lichen obtusus, de lichen plan à forme annulaire, l'aspect pseudotrichophytique", "formes avec nouures dermo-hypodermiques", "formes à localisations anormales" (125). Über eine die Epidermis perforierende Form berichteten OWENS und FREEMAN (92, 89b). Zweifelloos am wichtigsten sind die disseminierte und die generalisierte Form sowie das Granuloma anulare giganteum.

b) Histologische Charakteristika des Granuloma anulare

Während bei der ersten Fallvorstellung der "ringed eruptions on the fingers" von COLCOTT FOX (18) eine histologische Beschreibung fehlt, kam es später zu einer Flut unterschiedlicher Darstellungen des histologischen Bildes. Vor der kritischen Übersicht von GRAHAM LITTLE (17) im Jahre 1908 gab RADCLIFFE CROCKER (96) 1902 die erste histologische Darstellung und photographische Abbildung des histologischen Bildes. Eine umfassende Behandlung der histologischen Charakteristika erfolgte schließlich von ARNDT (2) 1911.

Das Granuloma anulare, in der amerikanischen Literatur zu den "palisading granulomas" gezählt, weist als histologische typische Merkmale im oberen Corium gelegene herdförmige Degeneration des Kollagens auf, die mehr oder minder vollständig sein kann (76, 95) und - sich dadurch von der gesunden Umgebung scharf absetzend - von einem dichten zelligen Infiltrat umgeben ist, das aus Lymphozyten, polymorphkernigen Leukozyten, Plasmazellen, Epitheloidzellen und Fibroblasten in radiärer oder pallisadenartiger Anordnung besteht (84, 76). ARNDT (2) betont hingegen das Fehlen von Plasmazellen. Gelegentlich kommen auch Fremdkörperriesenzellen vor. Die degenerierten Kollagenbündel sind von Mucinablagerungen (fädig oder körnig) durchsetzt. In geringerem Grade als bei der Necrobiosis lipoidica findet man Lipidablagerungen in den nekrobiotischen Zentren (84).

MONTGOMERY (84) betrachtete die Elastica als normal oder vermindert, während Lever (76) Fragmentierungen und weitgehende Zerstörung fand, wie auch von PRUNTY und MONTGOMERY (95) beschrieben und schon von ARNDT (2) beobachtet. Eine Beteiligung der peripheren Gefäße beschränkt sich auf eine gelegentliche schwache Endothelproliferation, ein perivaskuläres lymphozytäres Infiltrat sowie Gefäßerweiterungen und -neubildungen. Von der mit höchstens einer Akanthose und geringen Hyperkeratose einhergehenden, sonst unveränderten Epidermis ist das Granulom durch einen schmalen, unveränder-

ten Saum geschieden (95, 84, 43, 39, 2). Histologische Gemeinsamkeiten zwischen dem Granuloma anulare und der Necrobiosis lipoidica wurden erstmals von BERNSTEIN (5) im Jahre 1937 herausgestellt. Dies veranlaßte ELLIS (31) und ELLIS und KIRBY-SMITH (32) zu der Frage, ob es sich bei der Necrobiosis lipoidica und dem Granuloma anulare überhaupt nicht um Varianten der gleichen Erkrankung handelt, zumal auch durch histochemische Untersuchungen Gemeinsamkeiten von Granuloma anulare und Necrobiosis lipoidica nachzuweisen waren. Die dennoch differentialdiagnostisch wesentlichen Unterschiede (73) sollen später erörtert werden. Besonders herausgestellt sei die - wenn auch seltene (22) - extrazelluläre Lipidablagerung in den nekrotischen Bezirken sowohl beim Granuloma anulare als auch bei der Necrobiosis lipoidica als gemeinsames Kriterium (73, 93). Mitunter ist die histologische Unterscheidung beider Erkrankungen unmöglich (39).

3. DIFFERENTIALDIAGNOSTISCHE ABGRENZUNG GEGEN ANDERE GRANULOMATOSEN

Durch die Zuordnung des Granuloma anulare zu den "palisading granulomas" kommt bereits zum Ausdruck, daß eine Unterscheidung des Granuloma anulare histologisch von allen Granulomen mit ähnlicher bzw. identischer Struktur, nämlich zentraler Nekrose mit umgebendem palisadenartigem Randwall aus Lymphozyten und Bindegewebszellen, erforderlich ist. Es gilt daher, das Granuloma anulare histologisch in erster Linie von der Necrobiosis lipoidica, der Granulomatosis disciformis (MIESCHER), dem Rheumaknötchen, den juxtaartikulären Knoten, ferner von dem papulonekrotischen Tuberkulid, der Sarkoidose sowie dem Syphilom zu differenzieren (86). Aus der histologischen Ähnlichkeit der Pallisadengranulome (ein lediglich histologisch ordnender Terminus) darf keinesfalls auf eine gemeinsame ätiologische Basis geschlossen werden (84).

Da diese histologische Differenzierung keineswegs immer möglich ist, gilt nach wie vor als wichtigstes Unterscheidungskriterium das klinische Bild (113, 84, 31).

Trotz des relativ charakteristischen makroskopischen Befundes kann auch die Unterscheidung vom Bury-Typ des Erythema elevatum et diutinum, von der Necrobiosis lipoidica, der Granulomatosis disciformis (MIESCHER), ringförmig angeordneten papulonekrotischen Tuberkuliden und dem anulären Morbus Boeck mitunter schwierig werden.

a) Das Erythema elevatum et diutinum (zeitweilig dem Granuloma anulare synonym) wird unterteilt in den BURY-Typ (Granuloma anulare-ähnlich) und den HUTCHINSON-Typ (dem Erythema exsudativum multiforme ähnlich. Die den BURY-Typ des Erythema elevatum et diutinum vom Granuloma anulare unterscheidenden Merkmale sind:

1. der plötzliche Beginn (beim Granuloma anulare schleichend),
2. ausgeprägtes Erythem von düsterroter bis bräunlicher Farbe (nur selten beim Granuloma anulare vorhanden),
3. keine ringförmige Anordnung der konfluierenden Knötchen (54),
4. gelegentlich Fieber (WELLS und SMITH fanden nur zwei Patienten von 115 bei Granuloma anulare mit erhöhten Temperaturen (128)),
5. Knoten bis Nußgröße (49),
6. subjektive Beschwerden mit Unwohlsein, Schwächegefühl, rheumatoiden Gelenkbeschwerden können vorausgehen,
7. jahreszeitabhängige Rezidive (Sommer),
8. gewöhnlich Restpigmentierung nach Abheilung (54).

Die nahe Verwandtschaft des Erythema elevatum et diutinum vom Typ BURY in bezug auf Geschlechtsverteilung, Altersverteilung, Krankheitsdauer, Lokalisationshäufigkeit zeigten HEITE und SCHARWENKA (59). Bereits GRAHAM LITTLE verlangte 1908 eine Separierung des HUTCHINSON-Typs vom Granuloma anulare (47), da dessen Einhergehen mit oedematösen Erscheinungen, Blasenbildung und Haemorrhagien, Mundschleimhautbeteiligung und Allgemeinerscheinungen (Kopfschmerzen, Fieber) mit dem Bilde des Granuloma anulare nicht vereinbar ist. Andere Autoren halten das Erythema elevatum et diutinum vom BURY-Typ für eine "Spielart des Granuloma anulare" (30). Histologisch wird das Erythema elevatum et diutinum durch eine akanthotische Verbreiterung der Epidermis, die Ablagerung "toxischen Hyalins" (127), eine wenn überhaupt, dann nur minimal ausgebildete nekrobiotische Zone sowie ein perivaskulär gelegenes Infiltrat aus polymorphkernigen Leukozyten (95) mit Leukozytoklasie (44) gekennzeichnet.

b) Während die differentialdiagnostische Abgrenzung der Necrobiosis lipidica vom Granuloma anulare klinisch nur selten Schwierigkeiten bereitet, kann hingegen histologisch die Unterscheidung zwischen Granuloma anulare und Necrobiosis lipidica mitunter unmöglich sein.

Klinisch unterscheidet sich die Necrobiosis lipoidica vom Granuloma anulare in Sitz der Erkrankung, makroskopischem Bild und Altersverteilung. Häufig gekoppelt mit einem Diabetes mellitus finden sich unter Bevorzugung des weiblichen Geschlechts bei Patienten meist in der 2. und 6. Dekade (59) vornehmlich an den Unterschenkeln zunächst runde, derbe, braun- bis blaurote Papeln, die peripher wachsend sich zu gelbweißen, bis zu münzgroßen Herden mit violetter Rand ausdehnen. Meist sinkt das Zentrum ein und weist straffe Atrophie sowie Teleangiektasien auf. Oft kommt es zur zentralen Ulzeration, die beim Granuloma anulare nur selten beobachtet wird. Ebenso wie beim Granuloma anulare ist das gleichzeitige Vorhandensein mehrerer Herde nicht ungewöhnlich. Die hervorstechendsten Unterschiede sind 1. die Lokalisation, 2. die straffe Atrophie, 3. die Teleangiektasien und 4. die Ulzeration (32). Differentialdiagnostisch schwierig vom Granuloma anulare abzugrenzen ist das papulöse Stadium. Ob die Granulomatosis disciformis MIESCHER ein eigenständiges Krankheitsbild darstellt, ist umstritten, ebenso die Einordnung in die Nomenklatur. Auch HEITE und SCHARWENKA (59) betonen wie MONTGOMERY (84) die Ähnlichkeit zwischen Necrobiosis lipoidica ohne Diabetes mellitus mit der Granulomatosis disciformis. Die klinische Unterscheidung scheint eine Frage der Phasen-Beobachtung ein und derselben Erkrankung zu sein.

Eine histologische Unterscheidung zwischen Necrobiosis lipoidica diabetorum und "nondiabetic necrobiosis lipoidica" (synonym Granulomatosis disciformis MIESCHER) wird von PINKUS und MEHREGAN (73) als nicht sicher zutreffend abgelehnt. Als wichtigste differentialdiagnostische Kriterien im Vergleich mit dem Granuloma anulare gelten die bei der Necrobiosis lipoidica in weit größerem Ausmaße vorkommende Gefäßbeteiligung (Wandverdickung, Endothelproliferation (76, 84, 87), die zahlreicheren Fremdkörperriesenzellen (76, 84), die weniger scharf begrenzte nekrobiotische Zone (93), der von PINKUS und MEHREGAN als "sandwiching effect"

bezeichnete Wechsel zwischen Bindegewebsdegeneration und Infiltrat sowie das Vorkommen von extra- und intrazellulärem Lipid (in geringerem Maße beim Granuloma anulare bekannt) im Zentrum der Herde (93, 39). Glykogen-, Haemosiderin- und Mucin-Ablagerung ist bei beiden Erkrankungen beschrieben worden. Dennoch gibt LEVER (76) das Fehlen des Mucins als differentialdiagnostisch wichtiges Kriterium für die Necrobiosis lipoidica diabetorum an. ROLLINS und WINKELMANN (102) glauben eine Differenzierung zwischen Necrobiosis lipoidica und Granulomatosis disciformis MIESCHER zeigen zu können. Sie fanden einen mehr granulomatösen Typ der nichtdiabetischen Necrobiosis lipoidica mit weniger ausgeprägter palisadenartiger Zellreaktion und zentraler Nekrose sowie geringeres Ausmaß der vaskulären Beteiligung (granulomatöse Wandveränderungen durch Epitheloid- und Riesenzellen). Epitheloid- und Riesenzellanordnung zeigten mitunter das Erscheinungsbild von Pseudotuberkeln, sarkoiden Granulomen und Fremdkörpergranulomen.

c) Auch das Rheumaknötchen gehört zu den "palisading granulomas", gewöhnlich tritt es in der Subcutis, zuweilen auch in der Cutis auf; es ist im Gegensatz zum Granuloma anulare mit einem rheumatischen Fieber oder einer chronischen Polyarthritits kombiniert (93, 67) und am häufigsten an der Ellenbogenstreckseite, an Unterarm und Stirn sowie Druck und Traumatisierung besonders ausgesetzten Regionen, z.B. Knie, Knöchel, lokalisiert (112). Die Größe der einzelnen Knötchen wird in wenigen Millimetern bis zu zwei Zentimetern angegeben (76). Da das Rheumaknötchen zuweilen weder klinisch noch histologisch insbesondere vom subkutanen Granuloma anulare unterschieden werden kann, bestimmt differentialdiagnostisch das gleichzeitige Vorkommen einer Erkrankung des rheumatischen Formenkreises die Diagnose (82, 69).

Das Rheumaknötchen zeigt als Palisadengranulom nach LEVER einen charakteristischen dreizonalen Aufbau: 1. eine zentrale Zone oder Nekrosezone, 2. eine intermediäre Zone, die aus wuchernden histiozytären, palisadenartig angeordneten Zellen

besteht, 3. eine periphere Zone mit chronisch entzündlichen Zellen. Mehr exsudative Veränderungen sollen beim Zugrunde-
liegen eines rheumatischen Fiebers vorherrschen, während
proliferative und nekrotische Vorgänge bei der chronischen
Polyarthrititis überwiegen sollen (76). Calcifizierung und
Ossifizierung sind möglich (84). Sitz im tiefen Corium bzw.
in der Subcutis, stärkerer Grad der Nekrose, ausgeprägter
granulomatöser Wall und selteneres Vorkommen von Lymphozy-
ten unterscheiden das Rheumknötchen vom Granuloma anulare
(76, 93, 84). Die Abgrenzung ist dennoch schwierig, vor
allem in den Fällen, in denen das Granuloma anulare nicht
typischerweise im oberen Corium, sondern tiefer oder gar in
der Subcutis lokalisiert ist.

d) Die polyätiologischen juxtaartikulären Knoten unterschei-
den sich durch ihre klinische Grunderkrankung und ihr histo-
logisches Bild (Palliasadengranulome mit ausgeprägter Fibrose)
vom Granuloma anulare (84, 36). Reichlich vorhandene Plasma-
zellen weisen auf eine syphilitische Genese hin (93).

e) Eine bemerkenswerte Ähnlichkeit des papulo-nekrotischen
Tuberkulids mit dem Granuloma anulare im mikroskopischen Bild
stellen PINKUS und MEHREGAN (93) heraus. Sitz der Erkrankung
an Extremitäten-Streckseiten, Gesicht und unterer Rumpfpär-
tie, schubweiser Verlauf und klinisches Bild (einzeln stehen-
de, nicht anulär angeordnete Knötchen von braun- bis livid-
roter Farbe, zentrale Nekrose und narbige Abheilung) lassen
jedoch eine makroskopische Unterscheidung vom Granuloma anu-
lare zu. Histologisch ist das hervorstechendste und differen-
zierendste Merkmal eine Vaskulitis (Endarteriitis, Endophle-
bitis mit Thrombosierung) in der mittleren und tiefen Cutis;
bei epidermaler Beteiligung ist ein mit nekrotischem Material
und Krusten bedecktes Ulcus vorhanden. Die tuberkulide Struk-
tur ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein von zentraler
Nekrose, Epitheloidzellen und Riesenzellen sowie einem ge-
ring ausgeprägten peripheren lymphozytären Infiltrat (82, 84).

f) Die kleinknotig-disseminierte Form des Morbus Boeck, die infolge zentraler, mit Atrophie einhergehender Abheilung ringförmig imponieren kann, besteht aus stecknadelkopf- bis erbsgroßen, zuweilen halbkugelig prominenten Knötchen, die im Gegensatz zu den im allgemeinen hautfarbenen bzw. fahl-blassen Knötchen des Granuloma anulare einen rosafarbenen, livid- oder braunroten Farbton aufweisen. Unter Glasspatel-druck zeigen sich rehbraune Stippchen. Die Hautmanifestationen des Morbus Boeck sind vornehmlich in Gesicht, an den Extremitäten, Schultergürtel, Brust, Rücken und Gesäß lokalisiert (35, 110). In allen Erscheinungsformen findet sich ein charakteristisches mikroskopisches Bild: Die Knötchen sind aus Epitheloidzellen aufgebaut, die zentrale Nekrose fehlt, in der Peripherie können Lymphozyten und Plasmazellen vorhanden sein. Dieses histologische Bild erlaubt eine klare Differenzierung vom Granuloma anulare (84).

g) Das spätsyphilitische tubero-serpiginöse Syphilom, das Granuloma anulare-ähnliche Bilder (halbkreisförmig angeordnete, eng zusammenstehende Knötchen) imitieren kann, wird durch die positive Luesserologie und histologisch vom Granuloma anulare abgegrenzt. Es fehlt die Pallisadenstruktur, charakteristisch sind das perivaskulär gelegene plasmazelluläre und lymphozytäre Infiltrat sowie die endzündlichen Gefäßreaktionen (Peri- und Endarteriitis, Peri- und Endophlebitis). Gleiches gilt für das Gumma, bei dem jedoch zentrale Nekrose mit granulomatösem Randwall, bestehend aus Epitheloid- und Riesenzellen, vorhanden sind (82, 84).

4. ZUR ÄTIOLOGIE DES GRANULOMA ANULARE

Während die Ätiologie des Granuloma anulare bis heute noch immer unbekannt ist, wurde seit seiner Erstbeschreibung wegen der klinischen und histologischen Ähnlichkeit mit anderen Hauterscheinungsbildern versucht, diese Erkrankung den verschiedensten Systemerkrankungen zuzuordnen, so wurden u.a. eine tuberkulöse, eine infektiöse, eine allergische und eine endokrine Genese diskutiert.

a) Tuberkulöse Genese

RADCLIFFE CROCKER (96) berichtete 1902 über zwei Fälle mit Tuberkulose in der Familienanamnese von sechs gesunden Patienten mit Granuloma anulare an, ohne daraus Schlüsse auf die Ätiologie ziehen zu wollen, während sich GRAHAM LITTLE (47) für die tuberkulöse Genese aussprach und auf das häufige Vorkommen einer tuberkulösen Erkrankung in der Familienanamnese hinwies (48). Die Tuberkulose wurde in den folgenden Jahren von zahlreichen Autoren als pathogenetischer Faktor für das Auftreten eines Granuloma anulare angesehen, was vor allem durch die histologische Struktur nahegelegt wurde. Gerade die Ähnlichkeit des Granuloma anulare mit dem papulonekrotischen Tuberkulid im mikroskopischen Bild veranlaßte auch PINKUS (92) - wie vor ihm GRÜTZ (51) - zu der Einordnung in die Gruppe der Tuberkulide und sah sich in seiner Annahme durch die Untersuchungen DITTRICH'S (23) bestätigt, dem der Nachweis säurefester Stäbchen in zwei Fällen von Granuloma anulare gelang und der auf die enge klinische, histologische und kasuistische Beziehung zur Tuberkulose verwies. Gleichwohl schränkte PINKUS seine Ansicht dadurch ein, daß er - ebenso wie CIVATTE (16) - davor warnte, aus der histologischen Ähnlichkeit auf eine gemeinsame Ätiologie des Granuloma anulare und des papulonekrotischen Tuberkulids zu schließen (92). Nach DITTRICH berichteten auch JORDAN (66) und MEYER-ROHN (80) über den Nachweis säurefester Stäbchen.

BERTIN (6) wies 1934 darauf hin, daß sämtliche Tierversuche der eigenen Untersuchungen negativ waren. Die Vermutung liegt nahe, daß es sich bei den zur Stützung der Behauptung einer tuberkulösen Genese herangezogenen "atypischen" Granulomata anularia wirklich um papulo-nekrotische Tuberkulide gehandelt hat. Dies brachte auch BOLDT (7) klar zum Ausdruck. Er betonte vor allem, daß bis zum Zeitpunkt seiner Untersuchungen (1939) die tuberkulöse Genese weder anhand von Tierversuchen noch anhand des Nachweises säurefester Stäbchen bewiesen werden, ja sogar in einem "nicht geringen Prozentsatz" ausgeschlossen werden konnte. Er stützte seine Ansicht mit dem Hinweis, daß gerade bei Kindern, bei denen das Granuloma anulare gehäuft auftritt, die Tuberkulinreaktion meist negativ war (7, 62, 89a, 81). Trotz der Distanzierung vieler Autoren von der tuberkulösen Ätiologie wurden immer wieder Beiträge zu deren Beweis versucht. BRAUN vertrat die Auffassung, daß wegen des Nachweises von Tuberkelbazillen, der histologischen Ähnlichkeit mit den Tuberkuliden, des Auftretens an der Stelle einer starken Pirquet-Impfreaktion sowie eines Granuloma anulare "vigantolicum" (sowohl Entstehung als auch Abheilung wurden unter Vitamin-D-Therapie der Hauttuberkulosen beobachtet (74, 80)) sowie wegen der Tuberkuliden auffallend ähnlichen Lokalisation des Granuloma anulare dem Formenkreis der Hauttuberkulosen mit gesteigerter Allergie zuzuordnen sei (13). Disseminierte Auftreten von Granulomata anularia in zwei Fällen unter Calciferol-Therapie berichteten auch SAWICKY und KANOF (109). Die Abheilung von Granulomata anularia nach Tuberkulin-Injektionen wurde ebenfalls als Beweis für die tuberkulöse Ätiologie herangezogen (125). Abheilungen wurden jedoch auch nach intrafokaler Injektion von Novocain, phys. Kochsalzlösung, Corticosteroiden sowie nach Scarifikation, Probeexzision und Pflasterverbänden berichtet (124) im Gegensatz zu den Beobachtungen bei Hauttuberkulosen und Tuberkuliden.

Schon ARNDT (2) wies 1911 darauf hin, daß das Granuloma anulare im Vergleich zur Tuberkulose (in damaliger Zeit) selten auftrat. WELLS und SMITH (128) zeigten darüber hinaus für

die Gegenwart, daß die Häufigkeit des Granuloma anulare im Vergleich zu dem erheblichen Rückgang der Tuberkulose in den letzten Jahrzehnten gleichgeblieben ist, sie hätte sich bei einer Beziehung zur Tuberkulose ebenfalls entsprechend verringern müssen.

Der Beweis der tuberkulösen Ätiologie des Granuloma anulare konnte wegen der negativen Tierversuche, des nicht ausreichend gesicherten, ohnehin umstrittenen Nachweises säurefester Stäbchen sowie fehlender Koinzidenz beider Erkrankungen nicht erbracht werden (124).

b) Beziehungen zur Sarkoidose

RASCH und GREGERSEN (97) ordneten 1903 das Granuloma anulare den benignen sarkoiden Geschwülsten der Haut zu, dem sich GALEWSKY (37) 1904 ebenso wie BROcq et al. (14) anschlossen. Im Gegensatz zu dieser Ansicht verwiesen STETTLER (119) und PIERARD (91) auf die eindeutigen histologischen Unterschiede beider Hauterkrankungen. Ein Zusammenhang zwischen dem Morbus BOECK und dem Granuloma anulare wird heute nicht mehr erwogen.

c) Zur chronisch-infektiösen und allergischen Ätiologie

Toxisch bedingte, chronisch-entzündliche Prozesse der Haut vermutete GALLOWAY als ätiopathogenetische Bedingung für das Auftreten eines Granuloma anulare (38), ARNDT (2) hielt es für eine spezifische chronische Infektionskrankheit mit noch unbekanntem Erreger.

Einen polyätiologischen, auf einheitlicher pathogenetischer Grundlage beruhenden Prozeß nahmen BOLDT (7) und VISSIAN (125) an. Die Wahrscheinlichkeit einer hyperergischen Reaktion auf verschiedene Infektionskrankheiten (Syphilis, Lepra, Tuberkulose, banale Infekte und Foci) sowie auf BCG-Impfungen als Ursache des Granuloma anulare behaupteten BOLGERT (8), DUPERRAT (26) und LAUGIER (72) analog der Entstehung

des Rheumaknötchens. Den "allergides cutanées" mit verschiedenen Ursachen wurde das Granuloma anulare durch GOUGEROT zugeordnet (45,46). Auch eine Virus-Genese wurde diskutiert (81, 6, 104).

d) Beziehungen zum Rheumatismus

Schon COLCOTT FOX (18) wies bei seiner Erstvorstellung der "ringed eruption on the fingers" auf Gelenkschmerzen hin, sprach den Verdacht auf "Rheumatismus" aus, betonte jedoch das Fehlen von Rheumaknoten. Der gewissen klinischen und histologischen Ähnlichkeit wegen wurde das Granuloma anulare in späterer Zeit in den Formenkreis rheumatischer Erkrankungen vornehmlich von BOWERS (12), BOLGERT (8), VISSIAN (125), BORN (10) und MIESCHER (81) einbezogen unter Berücksichtigung von anamnestisch angegebenen "rheumatischen Gelenkschmerzen" in der Kasuistik. MIESCHER (81) wies auf die Möglichkeit einer Antigen-Antikörperreaktion, hervorgerufen durch antikollagene Autoantikörper, hin. Zu den Kollagenosen gehört das Granuloma anulare nach Ansicht GRUPPERS und PLAS' (53). Wegen der histologischen Ähnlichkeit der Necrobiosis lipoidica, des Granuloma anulare und des Rheumaknötchens vermuteten WOOD und BEERMAN (131), daß diesen drei Erkrankungen eine Pathogenese zugrunde liege, die nur in Ausmaß und Dauer der Bindegewebsschädigung variere. HARE (58) hielt einen entzündlichen Prozeß als Ursache des Granuloma anulare für wahrscheinlicher als bei der Necrobiosis lipoidica, rückte es allerdings ausdrücklich pathogenetisch mehr in deren Nähe als in die des Rheumaknötchens. Da aber differentialdiagnostisch zur Abgrenzung des Granuloma anulare vom Rheumaknötchen bei letzterem ein Vorhandensein eines rheumatischen Fiebers bzw. einer primär-chronischen Polyarthritits gefordert wird und es sich bei Patienten mit Granuloma anulare meist um gesunde und subjektiv beschwerdefreie Personen handelt, gilt auch die Hypothese der Zugehörigkeit zum rheumatischen Formenkreis als nicht mehr relevant.

e) Andere ätiologische Vermutungen

Es wurde das Auftreten von Granulomata anularia nach Insektenstichen (85) und nach Traumen (4) berichtet, ohne daß daraus Schlüsse auf die Ätiopathogenese gezogen werden könnten. Auch offenbar sonnenlichtprovozierte disseminierte Formen sind, wenn auch selten, bekannt geworden (50, 90, 114, 121). Genetische Faktoren könnten bei dem Vorkommen der Erkrankung bei Verwandten eine disponierende Rolle spielen, familiäres Auftreten des Granuloma anulare wird allerdings nur selten berichtet (3, 104, 106, 133, 128). 1971 fanden GROSS und SHELLEY bei zwei Patienten mit generalisiertem Granuloma anulare Schilddrüsenantikörper (50).

f) Beziehungen zum Diabetes mellitus

Seit den im vorherigen angeführten wesentlichen Untersuchungen, die die Ähnlichkeit zwischen Necrobiosis lipoidica und Granuloma anulare herausstellten, einerseits, sowie seit der Aufdeckung des Zusammenhangs der Necrobiosis lipoidica mit dem Diabetes mellitus andererseits (134) mehren sich die Versuche, die Ätiologie des Granuloma anulare als durch eine Kohlerhydratstoffwechselstörung bedingt zu erklären. Der diabetischen Angiopathie käme dabei pathogenetische Bedeutung zu. REINHARD, UNDEUTSCH, LANGE und LÜDERS (99) hielten das Granuloma anulare für ein "Syndrom mit vielen Ursachen" und die beobachteten Gefäßveränderungen entzündlicher oder degenerativer Art, wie sie auch die diabetische Angiopathie darstellt, als entscheidend für die Pathogenese. Diabetes mellitus als dispositioneller Faktor für das Auftreten der Erkrankung wurde bereits 1930 von STEINER (118) vermutet. BOLDT fand 1939 bei 20 in der Literatur beschriebenen Fällen eine Kombination von Granuloma anulare und Diabetes mellitus und wies darauf hin, daß es sich bei diesen Erkrankungen überwiegend um sogenannte atypische Formen handelte, die er allerdings der Necrobiosis lipoidica zugeordnet wissen wollte. Das Zusammentreffen eines echten Granuloma anulare mit einem

Diabetes mellitus hielt er für lediglich zufällig. TRUFFI (123) hingegen zog aus der Beobachtung des gleichzeitigen Vorkommens von einem Granuloma anulare und einer Necrobiosis lipoidica bei einem Diabetiker den Schluß, daß bei einem Granuloma anulare stets nach einem Diabetes mellitus gesucht werden müsse.

5. FRAGESTELLUNG

Aus der Forderung TRUFFIS und widersprüchlichen Ergebnissen bisheriger Untersuchungen ergibt sich die Frage, ob das Granuloma anulare mit einer Kohlenhydratstoffwechselstörung in manifester oder latenter Form korreliert ist. WELLS und SMITH (128) fanden 1963 in einem Kollektiv von 115 Patienten mit Granuloma anulare nur drei mit einem manifesten Diabetes mellitus. RHODES et al. untersuchten 1966 30 Granuloma anulare-Patienten mit dem Prednison-Glukosurie-Test und stellten in zehn Fällen einen pathologischen Ausfall dieses Tests sowie in zwei Fällen eine abnorme Glukose-Toleranz fest (100). HAIM et al. (55) fanden 1970 bei 7 von 8 Patientinnen mit generalisiertem Granuloma anulare eine diabetische Stoffwechsellage (manifest oder latent) nach Untersuchung mit dem Standard- bzw. Prednison-Glukose-Toleranztest. 1968 hatten ROMAINE et al. bei drei Patienten mit papulösem Granuloma anulare einen latenten Diabetes mellitus festgestellt (103), wie überhaupt die atypischen Erscheinungsformen gehäuft mit einer manifesten oder latenten Kohlenhydratstoffwechselstörung einhergehen (99, 8, 17, 22, 27, 52).

Im Gegensatz zu diesen Untersuchungsergebnissen stehen die Befunde von MOBACKEN, GISSLEN und JOHANNISSON (83), die anhand des Cortison-Glukose-Toleranz-Tests in ihrem Untersuchungskollektiv (30 Patienten mit gewöhnlichem und drei Patienten mit disseminiertem Granuloma anulare) keinen Zusammenhang zwischen dieser Hauterkrankung und einem Diabetes mellitus in manifester oder latenter Form feststellen konnten. In einem Kollektiv von 25 Patienten mit Granuloma anulare, das von MEIER-EWERT und ALLENBY (78) mit dem Glukose-Toleranz- und Tolbutamid-Test untersucht wurde, fanden sich keine einem Diabetes bzw. Prädiabetes entsprechenden Ergebnisse.

Die Frage, ob dem Granuloma anulare ein manifester oder latenter Diabetes mellitus zugrundeliegt, soll durch die vergleichende Analyse zweier Hauterkrankungen überprüft werden.

6. KRANKENGUT, UNTERSUCHUNGSGANG UND METHODE

Erfaßt wurde ein Patientenkollektiv mit Granuloma anulare, das in der Zeit von 1953 bis 1972 wegen dieser Erkrankung in stationärer oder ambulanter Behandlung der Universitäts-Hautklinik Mainz stand. Zunächst wurden 34 Patienten angeschrieben, deren Daten bis zum Jahre 1970 niedergelegt waren, wovon 16 zu einer Untersuchung bereit waren; 6 Patienten waren mit unbekannter Anschrift verzogen, 2 waren mit einer Nachuntersuchung nicht einverstanden, die übrigen 12 Patienten antworteten auf das Anschreiben nicht. Zur Untersuchung bereit waren ferner 19 Patienten, die in den Jahren 1970 bis 1972 erstmals in poliklinische Behandlung kamen, so daß insgesamt 35 Patienten auf das Vorliegen eines manifesten bzw. latenten Diabetes mellitus überprüft werden konnten. In 7 Fällen war die klinische Diagnose durch Probeexzision und histologische Untersuchung bestätigt worden.

Als Vergleichsgruppe wurden Patienten mit Alopecia areata ausgewählt, da von dieser Erkrankung eine Beziehung zum Diabetes mellitus bisher nicht bekannt ist (101). Von 20 Patienten, die bereits einmal in stationärer Behandlung der Universitäts-Hautklinik Mainz gestanden hatten, waren 10 zu einer Untersuchung bereit, 7 waren damit nicht einverstanden, 2 antworteten nicht, 1 Patientin war verstorben. 17 Patienten wurden durch die Poliklinik erfaßt und der Untersuchung zugeführt. Dadurch konnten 27 Patienten mit Alopecia areata mit dem Kollektiv der an Granuloma anulare Erkrankten verglichen werden.

Bei sämtlichen Patienten handelte es sich um Deutsche aus dem Einzugsgebiet der Universitätshautklinik Mainz, 61 Patienten wurden für 5 Tage stationär aufgenommen, 1 Untersuchung erfolgte ambulant.

Da es Ziel der Untersuchung war, eine manifeste oder latente Kohlenhydratstoffwechselstörung festzustellen, wurde bei den Patienten, die einen normalen Blutzucker-Nüchternwert (unter 110 mg%) aufwiesen, der Prednison-Glukose-Toleranztest (PGTT) durchgeführt.

Während der ersten 3 Tage des stationären Aufenthaltes erhielten solche Patienten eine mit Kohlenhydraten angereicherte Vollkost. Es wurde darauf geachtet, daß sie weitgehend körperliche Ruhe einhielten. 8 1/2 und 2 Std. vor dem PGTT erhielten die beiden Kollektive 10 mg Prednison (Kinder eine 1 mg Cortisonacetat/1,6 kg Körpergewicht entsprechende Prednison-Aequivalenzdosis). Am Morgen des 4. Tages wurde nach erneuter Bestimmung des Nüchternwertes 100 ml Glukose-Probetrunk (Kinder erhielten 50 ml) in mit schwarzem Tee bzw. Wasser verdünnter Form verabreicht. Anschließend wurden 30', 60', 120' und 180' nach Glukosebelastung Blutzuckeranalysen durchgeführt; in dieser Zeit hielten sich die Patienten sitzend im Labor auf.

Bewertung des Prednison-Glukose-Toleranz-Tests

Die Auswertung der während des PGTT gewonnenen Blutzuckerwerte erfolgte nach den von FAJANS und CONN angegebenen Kriterien (33, 94, 90, 107, 88). Als wesentlichsten Wert für die Interpretation des PGTT geben FAJANS und CONN den 2-Stunden-Wert an. Blutzuckerwerte über 140 mg% entsprechen gemäß ihrer Definition einer latent-diabetischen Kohlenhydratstoffwechsellaage (vergl. auch 77, 34, 120, 88). Bei der Bewertung des Gesamt-Kurvenprofils des PGTT wurden die von GITTER und HEILMEYER (40) angegebenen Maximalwerte zugrundegelegt: < 110 mg% zum Zeitpunkt 0 des Testes (nach Gabe von Prednison und vor Glukosebelastung), 60' nach Belastung < 180 mg%, nach 120' 140 mg% und 180' 120 mg% Blutzucker.

Vor dem PGTT wurden darüber hinaus folgende Untersuchungen veranlaßt: Blutzucker-Nüchternwert, Transaminasen, SDH, Gesamtlipide und Neutralfette, Antistreptolysin-Titer und Rheumafaktoren⁺), Tuberkulin-Test (GT Stärke 0,1 intracutan),

⁺) Die Bestimmungen wurden im Institut für Mikrobiologie der Universitätskliniken Mainz durchgeführt.

Urinstatus (insbesondere Glukosurie). Nach dem PGGT wurde die Glukosurie im 24-Stunden-Urin bestimmt. Bei Erhebung der Anamnese wurde besonders nach bestehenden Begleiterkrankungen, vorausgegangener Hepatopathie, Tuberkulose, rheumatischem Fieber bzw. primär-chronischer Polyarthrit, familiärer Belastung mit Diabetes mellitus, big babies sowie der derzeitigen Einnahme von Medikamenten (bei Frauen insbesondere Ovulationshemmern) gefragt.

Die Blutzuckeranalysen erfolgten enzymatisch mit der GOD-Methode in Anlehnung an die Angaben von HUGGET und NIXON (61).

Prinzip:

Glucose wird durch das spezifische Enzym Glucose-Oxydase (GOD) zu Gluconolacton oxidiert, das in wässriger Lösung in Gluconsäure übergeht.



Das hierbei entstehende Wasserstoffperoxyd dehydriert in Gegenwart von Peroxydase (POD) o-Dianisidin unter Bildung eines rotbraunen Farbstoffs.



Die Intensität des Farbstoffs ist proportional der Glucose-Konzentration und wird bei einer Wellenlänge zwischen 430 und 480 nm gemessen.

Gemäß der Empfehlung der WHO-Experten-Kommission werden Werte des Nüchtern-Blutzuckers unter 110 mg/100 ml als normal angesehen.

Die Gesamtlipid-Bestimmung im Serum der nüchternen Patienten (nach 12-stündiger Nahrungskarenz) wurde photometrisch mit der Sulfophosphovanillin-Reaktion nach ZÖLLNER und KIRSCH (135) durchgeführt.

Prinzip:

Das Serum wird ohne vorherige Enteiweißung mit konzentrierter Schwefelsäure erhitzt und anschließend mit Phosphorsäure-Vanillin-Reagenz versetzt. Bei dieser Sulphophosphovanillin-Reaktion bilden die Serumlipide einen rosa Farbstoff, der photometrisch gemessen wird, Normalwert: 600 - 1000 mg/100 ml Serum.

Ebenfalls nach 12-stündiger Nahrungskarenz erfolgte die Bestimmung der Neutralfette nach der enzymatischen Methode von EGGSTEIN und KREUTZ (28).

Prinzip:

Glycerin wird in der durch Glycerokinase katalysierten enzymatischen Reaktion durch ATP zu Glycerin-1-phosphat aufphosphoryliert.



Mittels Pyruvat-Kinase wird das entstandene ADP durch Phosphoenol-Pyruvat (PEP) wieder in ATP übergeführt.



Pyruvat wird durch reduziertes Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NADH) mittels LDH zu Lactat hydriert, wobei NADH zu Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NAD) oxydiert wird.



Die während der Reaktion verbrauchte NADH-Menge ist äquivalent der Glycerin-Menge. NADH ist Meßgröße und wird auf Grund seiner Adsorption bei 366, 340 oder 334 nm bestimmt. Aus der Berechnung des Gesamt-Glycerins im Serum ergibt sich durch Multiplikation mit dem

Faktor 9,62 (= $\frac{\text{mittleres Molgewicht der Serum-Neutralfette}}{\text{Molgewicht des Glycerins}} = \frac{885}{92}$)

die Gesamtmenge Neutralfett in mg/100 ml Serum (Normalwert 74 - 172 mg/100 ml).

7. Besprechung der Ergebnisse

Die der Untersuchung zugrundeliegenden Daten über Anamnese und Voruntersuchungen sind für Patienten mit Granuloma anulare in Tab. 1, mit Alopecia areata in Tab. 5 enthalten.

Ergebnisse für Granuloma anulare

Unter 35 Patienten mit typischem Granuloma anulare befanden sich zwei mit einem manifesten Diabetes mellitus. Auch von diesen wurden mit Ausnahme des PGTT alle sonstigen aufgeführten Untersuchungen in die statistische Auswertung einbezogen.

In 12 Fällen wurde ferner anamnestisch eine familiäre Belastung mit Diabetes mellitus angegeben.

Bei 2 Frauen lag das Geburtsgewicht einer ihrer Kinder über 4.500 g (1 Patientin war manifest diabetisch).

Die Abweichung vom Idealgewicht wurde nach den Wissenschaftlichen Tabellen Geigy (24) und der Life-Extension-Tabelle festgelegt. Das Idealgewicht, das zur Erfassung einer den PGTT beeinträchtigenden Adipositas bestimmt wurde, überschritten 16 Patienten. Bei 14 Patienten wurde das Idealgewicht nicht erreicht und bei 5 Patienten war das Gewicht nicht gemessen worden. Die prozentuale Abweichung vom Idealgewicht ist in Abb. 3 graphisch dargestellt. 7 Patientinnen überschritten das Idealgewicht bis zu 10 %, 1 Patient und 1 Patientin bis zu 20 %. Ein Mann wies eine Gewichtsüberschreitung bis zu 40 % auf, während 2 Patientinnen das Idealgewicht sogar um 50 % überschritten (65,3 und 96,0 %).

7 Frauen nahmen Kontrazeptiva, sonstige Medikamente wurden in keinem Falle genommen.

a) Alters- und Geschlechtsverteilung

Die graphische Darstellung der Alters- und Geschlechtsverteilung erfolgt in Abb. 2. Eine Aufgliederung in 3 Altersgruppen (I. bis 20 Jahre, II. 21 - 40 Jahre, III. über 40 Jahre) ist in Tab. 3 dargestellt. Mit dem χ^2 -Test konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtsgruppen insgesamt und in den jeweiligen Altersstufen nicht festgestellt werden.

b) Voruntersuchungen (Tab. 1)

Die zum Ausschluß einer aktiven Hepatopathie, die den PGTT in seinem Ausfall beeinträchtigen könnte, durchgeführten Bestimmungen der SGOT, SGPT und SDH ergaben Werte im Normbereich bzw. gering oberhalb des Normbereichs.

Der Antistreptolysin-titer war bei 7 Patienten erhöht (320 ASL-OE/ml), bei 25 Patienten entsprach er der Norm, bei 3 Patienten war er nicht durchgeführt worden. Die Rheumafaktoren waren bei 31 Patienten negativ, bei 4 Patienten waren sie nicht bestimmt worden.

Die Tuberkulintestung (GT Stärke 0,1) ergab bei 33 Patienten einen negativen Reaktionsausfall und nur 1 positives Ergebnis. Bei einem Patienten war er nicht durchgeführt worden.

Die Gesamtlipide, die bei 1 Patient nicht bestimmt wurden, lagen in 14 Fällen über dem oberen Grenzwert von 1.000 mg% (Normwert 600 - 1.000 mg%). Der Mittelwert ($\bar{x}$) lag bei dem Gesamtkollektiv bei 1.017 mg%, die Standardabweichung (s) betrug 357,0 mg%, die Standardabweichung des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) 61,2 mg%. Bei Nichtberücksichtigung der beiden manifesten Diabetiker (lfd. Nr. 11 und 12) betrug $\bar{x}$ 1.001,2 mg%, s 308,0 mg% und $s_{\bar{x}}$ 54,5 mg%.

Die Neutralfette wurden bei einem Patienten nicht bestimmt. In 6 Fällen lagen sie über dem oberen Normwert von 172 mg% (normal 74 - 172 mg%). Unter Berücksichtigung der beiden manifesten Diabetiker betrug $\bar{x}$ 139,4 mg%, s 125,9 mg%, $s_{\bar{x}}$ 21,5 mg%. Ohne Berücksichtigung der Diabetiker betrugen $\bar{x}$ 137,7, s 129,5 und $s_{\bar{x}}$ 22,9 mg%.

Die Gesamtlipid- und Neutralfettwerte des männlichen Diabetikers waren erhöht, er wies eine Abweichung vom Idealgewicht um +28,8 % auf; die Patientin mit Diabetes mellitus, die mit 65,3 % über ihrem Idealgewicht lag, hatte dagegen Normwerte.

Die vor Durchführung des PGTT bestimmten Nüchtern-Blutzuckerwerte lagen bis auf die Werte der vom PGTT ausgeschlossenen beiden manifesten Diabetiker (239 bzw. 234 mg%) unter 110 mg%. Der Mittelwert $\bar{x}$ des Kollektivs (33 Patienten) betrug 87,0 mg%, die Standardabweichung s 10,0 mg%, die Standardabweichung des Mittelwertes $s_{\bar{x}}$ 1,8 mg%. Unter Einbeziehung der beiden Diabetiker (Gesamtkollektiv 35 Patienten) lauteten die Werte für $\bar{x}$ 95,8 mg%, s 37,0 mg% und $s_{\bar{x}}$ 6,3 mg%.

c) Ergebnis des PGTT

Graphisch ist das Ergebnis in Abb. 1 dargestellt, die Einzelergebnisse sind in Tab. 4 aufgeführt. Im Mittel wurden folgende Werte bestimmt: Zum Zeitpunkt 0: $\bar{x}$ 96,7, s 19,2, $s_{\bar{x}}$ 3,3 mg% Blutzucker; 30'-Wert: $\bar{x}$ 213,1, s 59,1, $s_{\bar{x}}$ 10,6 mg% Blutzucker; 60'-Wert: $\bar{x}$ 210,3, s 85,3, $s_{\bar{x}}$ 14,8 mg% Blutzucker; 120'-Wert: $\bar{x}$ 175,9, s 74,5, $s_{\bar{x}}$ 12,9 mg% Blutzucker; 180'-Wert: $\bar{x}$ 135,3, s 66,0, $s_{\bar{x}}$ 11,5 mg% Blutzucker.

Außer dem vor Glukosebelastung gemessenen O-Wert lagen damit sämtliche Mittelwerte über den von GITTER und HEILMEYER (90) angegebenen oberen Grenzwerten. Der zum Zeitpunkt 0 gemessene mittlere Blutzuckerwert lag ferner mit 9,7 mg% über dem vor dem PGTT bestimmten mittleren Nüchternwert der 33 Patienten.

In 21 Fällen lag der 2-Stundenwert des PGTT über 140 mg% (6 männliche und 15 weibliche Patienten), bei 12 (5 männlichen und 7 weiblichen) Patienten lagen die Werte unter 140 mg%. Der 3-Stundenwert des PGTT (< 120 mg%) wurde im Mittel um 15,3 mg% überschritten ($\bar{x} = 135,3$ mg%).

In 13 Fällen (3 Patienten und 10 Patientinnen) kam es nach dem PGTT zur Glukosurie (sie war vor Belastung in 30 Fällen ausgeschlossen worden).

Die Korrelation zwischen Neutralfettspiegel und 2-Stundenwert des PGTT ist in Abb. 4 dargestellt; sie war nicht signifikant. Die Errechnung der Regressionsgeraden erfolgte nach der Gleichung $y = A + Bx$ ($A = 46,22$; $B = 0,36$; $r = 0,09$).

10 von 16 Patienten mit Überschreitung des Idealgewichtes (3 männlichen, 7 weiblichen Geschlechtes) hatten einen pathologischen Ausfall des PGTT. 7 Patienten (4 ♂, 3 ♀) mit pathologischem Ausfall des PGTT hatten dagegen das Idealgewicht nicht erreicht. 5 Patienten mit unbekanntem Ist-Gewicht hatten ebenfalls eine abnorme Glukosetoleranz.

Von den 12 (5 männlichen und 7 weiblichen) Patienten mit 2-Stundenwert des PGTT unter 140 mg% waren 5 Patientinnen übergewichtig, dagegen hatten 5 männliche und 2 weibliche Patienten ihr Idealgewicht nicht erreicht.

6 von 7 Frauen dieses Kollektivs (insgesamt 22 Probandinnen), die Kontrazeptive nahmen, hatten einen pathologischen Ausfall des PGTT; 7 von 15 Frauen ohne Einnahme von Kontrazeptive lagen mit ihrem 2-Stundenwert des PGTT ebenfalls in dem pathologischen Bereich über 140 mg%.

Ergebnisse bei Patienten mit Alopecia areata

Art und Bedingungen der Untersuchungen dieser Patientengruppe waren mit denen der an Granuloma anulare Erkrankten identisch.

Manifeste Diabetiker befanden sich in diesem Kollektiv nicht. In 9 Fällen wurde das Vorkommen von Diabetes mellitus in der Familien-Krankengeschichte angegeben.

Das Idealgewicht (graphische Darstellung in Abb. 7) wurde in 14 Fällen überschritten, in 12 Fällen nicht erreicht, bei einer Patientin war das Gewicht nicht bestimmt worden. 3 männliche und 2 weibliche Patienten wichen in ihrem Ist-Gewicht um +10 % vom Idealgewicht ab, bis zu +20 % 3 männliche und 2 weibliche Patienten, 2 Patientinnen überschritten das Idealgewicht bis zu 30 %, 1 Patientin hatte ein Übergewicht von 31,9 %, 1 Patientin von 48,5 %. Eine negative Abweichung bestand bis zu 10 % bei 4 Patienten und 3 Patientinnen, bis zu 20 % bei 3 männlichen und 1 weiblichem Patient.

6 von 13 Frauen nahmen zum Zeitpunkt der Untersuchung Ovulationshemmer; andere Medikamente wurden von keinem der Patienten genommen.

a) Alters- und Geschlechtsverteilung

Die graphische Darstellung ist in Abb. 6 gegeben. Unter 27 untersuchten Patienten mit Alopecia areata befanden sich 14 männlichen und 13 weiblichen Geschlechts. In Tab. 7 ist die Aufgliederung in Altersgruppen (I. bis 20 Jahre, II. 21 - 40 Jahre, III. über 40 Jahre) enthalten. Ein signifikanter Unterschied der zahlenmäßigen Verteilung innerhalb der Alters- und Geschlechtsgruppen konnte mit dem χ^2 -Test nicht nachgewiesen werden.

b) Voruntersuchungen (Tab. 5)

Transaminasen und SDH (in 3 Fällen nicht bestimmt) entsprachen der Norm bzw. lagen geringfügig darüber. Der Antistreptolysintiter (in 1 Fall nicht bestimmt) war bei 5 Patienten erhöht, bei 4 Patienten waren die Rheumafaktoren positiv.

Lediglich bei 1 Patienten war der Tuberkulintest (GT Stärke 0,1) positiv.

Die Gesamtlipide waren bei 10 Patienten über den Grenzwert von 1.000 mg% erhöht. Im Mittel betrug der Wert für das Kollektiv 937,0 mg%, s 327,2 mg%, $s_{\bar{x}}$ 62,9 mg%. Die Neutralfette waren bei 1 von 26 Patienten (bei 1 Patient nicht bestimmt) erhöht. Das Kollektivmittel betrug 102,3 mg%, s 45,6 mg%, $s_{\bar{x}}$ 8,9 mg%.

Sämtliche vor dem PGTT analysierten Blutzucker-Nüchternwerte lagen unter 110 mg%, der Mittelwert des Kollektivs betrug 82,5 mg%, s 11,0 mg%, $s_{\bar{x}}$ 2,1 mg% Blutzucker.

c) Ergebnis des PGTT

In Abb. 5 ist das Ergebnis graphisch dargestellt. Alle 27 Patienten des an Alopecia areata erkrankten Kollektivs konnten der Untersuchung zugeführt werden. Die Einzelwerte des PGTT sind in Tab. 8 enthalten. Im Mittel wurden folgende Werte bestimmt: Zum Zeitpunkt 0 (vor Glukosegabe) $\bar{x}$ 90,4, s 14,3, $s_{\bar{x}}$ 2,7 mg% Blutzucker; 30'-Wert: $\bar{x}$ 187, 0, s 51,8, $s_{\bar{x}}$ 9,9 mg% Blutzucker; 60'-Wert: $\bar{x}$ 194,3, s 73,3, $s_{\bar{x}}$ 14,1 mg% Blutzucker; 120'-Wert: $\bar{x}$ 154,2, s 49,7, $s_{\bar{x}}$ 9,5 mg% Blutzucker; 180'-Wert: $\bar{x}$ 113,1, s 42,2, $s_{\bar{x}}$ 8,1 mg% Blutzucker.

Damit lagen die nach 1 und nach 2 Stunden bestimmten Blutzucker-Werte im Mittel über den von GITTER und HEILMEYER angegebenen oberen Grenzwerten; dagegen lag der 3-Stundenwert des Kollektivs im Mittel unterhalb des nicht zu überschreitenden Wertes von 120 mg%. 12 Patienten des Kollektivs wiesen einen 2-Stundenwert oberhalb von 140 mg% auf.

Zur Glukosurie kam es nach der Belastung bei 7 Patienten (4 ♀, 3 ♂), bei 2 Patienten (1 ♂, 1 ♀) war Glukose im Urin nur schwach nachweisbar.

Eine Korrelation zwischen 2-Stundenwert des PGTT und der Höhe des Neutralfettspiegels (Abb. 8) war - wenn auch nur gering - nachweisbar ($A = 111,75$; $B = 0,15$; $r = 0,4$).

9 Patienten (7 ♂, 2 ♀) mit Überschreitung des Idealgewichtes wiesen einen pathologischen 2-Stundenwert des PGTT auf, 5 Übergewichtige (4 männlichen, 1 weiblichen Geschlechtes) zeigten dagegen einen normalen Ausfall; die Patientenzahl, die das Idealgewicht nicht erreicht hatte und deren 2-Stundenwert des PGTT über 140 mg% lag, betrug 5 (2 Patienten, 3 Patientinnen), 7 Patienten (6 ♂, 1 ♀), deren Ist-Gewicht unter dem Idealgewicht lag, hatten einen 2-Stundenwert unter 140 mg%; bei 1 Patientin, deren Gewicht nicht bekannt war, betrug der 2-Stundenwert 139 mg%.

Von den 6 Frauen, die unter dem Einfluß von Ovulationshemmern standen, wiesen 5 einen 2-Stundenwert des PGTT über 140 mg% auf, 5 von 7 Frauen, die keine Ovulationshemmer nahmen, hatten ebenfalls Werte über 140 mg%.

Da Patientinnen, die unter dem Einfluß von Kontrazeptiva standen, einen auffällig pathologischen Anstieg der Blutzuckerwerte während des PGTT zeigten, wurden diese Ergebnisse des PGTT aus den beiden Patientengruppen statistisch gesondert analysiert. Es konnte mit dem Wilcoxon-Test gezeigt werden, daß der 2-Stundenwert des PGTT bei Frauen beider Kollektive, die Kontrazeptiva nahmen, signifikant über den Werten der Patientinnen lagen, die nicht unter dem Einfluß der Ovulationshemmern standen. Die Darstellung der Einzelwerte beider Gruppen erfolgt in Abb. 13. Bei dem Vergleich der Ergebnisse für Frauen unter Ovulationshemmer-Einnahme im Kollektiv Granuloma anulare und solchen im Kollektiv Alopecia areata fand sich anhand des Wilcoxon-Tests kein signifikanter Unterschied. Gleiches war beim Vergleich beider Kollektive von Patientinnen, die keine Kontrazeptiva genommen hatten (Abb. 11), festzustellen.

Beim Vergleich der 2-Stundenwerte des PGTT der Frauen mit Kontrazeptiva und der Patientinnen ohne Ovulationshemmer im Kollektiv Granuloma anulare fand sich eine signifikante Abweichung in der Höhe der Werte (Abb. 14). Dies ließ sich für die gleiche Gruppierung im Kollektiv der an Alopecia areata erkrankten Frauen statistisch nicht sichern. Wie Abb. 15 zeigt, bestand aber eine deutliche Tendenz in Richtung der signifikanten Abweichung. Dies kommt auch zum Ausdruck in der Tatsache, daß ein signifikanter Unterschied im Ausfall des PGTT bei Frauen mit Kontrazeptiva beider Kollektiva und dem Ergebnis des PGTT bei Frauen beider Kollektive ohne Kontrazeptiva (Abb. 13) bestand; jedoch ließ die kleine Fallzahl eine statistische Sicherung nicht zu. So konnte auch statistisch eine signifikante Unterscheidung zwischen dem Ausfall des PGTT bei Frauen mit Kontrazeptiva und Granuloma anulare und dem der Frauen mit Kontrazeptiva und Alopecia areata nicht nachgewiesen werden (Abb. 12).

8. Statistische Ergebnisse

Granuloma anulare

1. Überprüfung der Alters- und Geschlechtsverteilung zur Erfassung etwaiger zahlenmäßiger Abweichungen nach Aufteilung in 3 Altersgruppen in den jeweiligen Geschlechtsgruppen mit dem χ^2 -Test: keine Signifikanz.
2. Korrelation zwischen 2-Stunden-Wert des PGTT und Neutralfettspiegel
 $r = 0,09$. Korrelation nicht nachweisbar.
3. Kontrazeptiva
Vergleich der 2-Stunden-Werte des PGTT bei Frauen mit und ohne Einnahme von Kontrazeptiva
Wilcoxon-Test: Signifikanz.
4. Gesamtlipide
 $\bar{x}$ ohne Diabetiker: 1.001,2 mg% (n = 32)
s " " : 308,0 mg%
 $s_{\bar{x}}$ " " : 54,5 mg%
 $\bar{x}$ mit " : 1.017,5 mg% (n = 34)
s " " : 357,0 mg%
 $s_{\bar{x}}$ " " : 61,2 mg%
5. Neutralfette
 $\bar{x}$ ohne Diabetiker: 137,7 mg% (n = 32)
s " " : 129,5 mg%
 $s_{\bar{x}}$ " " : 22,9 mg%
 $\bar{x}$ mit " : 139,4 mg% (n = 34)
s " " : 129,5 mg%
 $s_{\bar{x}}$ " " : 21,5 mg%
6. Blutzucker-Nüchternwert:
 $\bar{x}$ ohne Diabetiker: 87,0 mg% (n = 32)
s " " : 10,0 mg%
 $s_{\bar{x}}$ " " : 1,8 mg%

$\bar{x}$ mit Diabetikern: 95,8 mg% (n = 34)
s " " : 37,0 mg%
 $s_{\bar{x}}$ " " : 6,3 mg%

7. Prednison-Glukose-Toleranztest (n = 33):

0-Wert: $\bar{x} = 96,7$ mg%,
s = 19,2 mg%,
 $s_{\bar{x}} = 3,3$ mg%
30'-Wert: $\bar{x} = 213,1$ mg%,
s = 59,1 mg%,
 $s_{\bar{x}} = 10,6$ mg%
1-Std.-Wert: $\bar{x} = 210,3$ mg%,
s = 85,3 mg%,
 $s_{\bar{x}} = 14,8$ mg%
2-Std.-Wert: $\bar{x} = 175,9$ mg%,
s = 74,5 mg%,
 $s_{\bar{x}} = 12,9$ mg%
3-Std.-Wert: $\bar{x} = 135,5$ mg%,
s = 66,0 mg%,
 $s_{\bar{x}} = 11,5$ mg%

Alopecia areata

1. Überprüfung der Alters- und Geschlechtsverteilung
 χ^2 -Test: keine Signifikanz
Wilcoxon-Test: nicht signifikant
2. Korrelation zwischen 2-Stunden-Wert des PGTT und Neutralfettspiegel
r = 0,4, Korrelation vorhanden, wenn auch recht gering.
3. Kontrazeptiva
Vergleich der 2-Stunden-Werte des PGTT bei Frauen mit und ohne Kontrazeptiva
Wilcoxon-Test: Tendenz vorhanden, jedoch keine Signifikanz.

4. Gesamtlipide: $\bar{x} = 937,0 \text{ mg\%}$ ($n = 27$)

$$s = 327,2 \text{ mg\%}$$

$$s_{\bar{x}} = 62,9 \text{ mg\%}$$

5. Neutralfette: $\bar{x} = 102,3 \text{ mg\%}$ ($n = 26$)

$$s = 45,6 \text{ mg\%}$$

$$s_{\bar{x}} = 8,9 \text{ mg\%}$$

6. Blutzucker-Nüchternwert: $\bar{x} = 82,5 \text{ mg\%}$ ($n = 26$)

$$s = 11,0 \text{ mg\%}$$

$$s_{\bar{x}} = 2,1 \text{ mg\%}$$

7. Prednison-Glukose-Toleranztest ($n = 27$)

0-Wert: $\bar{x} = 90,4 \text{ mg\%},$

$$s = 14,3 \text{ mg\%},$$

$$s_{\bar{x}} = 2,7 \text{ mg\%}$$

30'-Wert: $\bar{x} = 187,0 \text{ mg\%},$

$$s = 51,8 \text{ mg\%},$$

$$s_{\bar{x}} = 9,9 \text{ mg\%}$$

1-Std.-Wert: $\bar{x} = 194,3 \text{ mg\%},$

$$s = 73,3 \text{ mg\%},$$

$$s_{\bar{x}} = 14,1 \text{ mg\%}$$

2-Std.-Wert: $\bar{x} = 154,2 \text{ mg\%},$

$$s = 49,7 \text{ mg\%},$$

$$s_{\bar{x}} = 9,5 \text{ mg\%}$$

3-Std.-Wert: $\bar{x} = 113,1 \text{ mg\%},$

$$s = 42,2 \text{ mg\%},$$

$$s_{\bar{x}} = 8,1 \text{ mg\%}$$

Statistische Überprüfung beider Kollektive

1.2-Stunden-Wert des PGTT

♂ Wilcoxon-Test: nicht signifikant

♀ " " : nicht signifikant

♀ ohne Einnahme von Kontrazeptiva
Wilcoxon-Test: nicht signifikant

♀ mit Einnahme von Kontrazeptiva
Wilcoxon-Test: nicht signifikant

♀ ohne und ♀ mit Einnahme von Kontrazeptiva
Wilcoxon-Test: signifikant

♂ und ♀ (Granuloma anulare) und ♂ und ♀ (Alopecia areata)
Wilcoxon-Test: nicht signifikant

2. Alters- und Geschlechtsverteilung

χ^2 -Test nicht signifikant

Wilcoxon-Test: ♂ nicht signifikant

♀ nicht signifikant

3. Abweichung vom Idealgewicht

Vierfeldertafel ♂ nicht signifikant

♀ nicht signifikant

Tab. 1: Granuloma anulare

Lfd. Nr.	N a m e	Alter	SGOT mE/ml	SGPT mE/ml	SDH mE/ml	AST- Titer ASL-OE/ ml	Rheuma- faktoren
1	Ursula A.	22	11	6	0,47	80	Ø
2	Andreas R.	6	15	8	0,98	40	Ø
3	Jörg G.	8	13	6	0,49	1.230	Ø
4	Hans G.	37	8	8	0,98	38	
5	Maria-E.H.	29	6	4	0,4	25	Ø
6	Hans-P.K.	13	13	8	0,4	25	Ø
7	Anita L.	28	11	6	1,9	60	Ø
8	Martha W.	21	8	21	0,48	95	Ø
9	Margot M.	59	11	6		42	Ø
10	Heinz O.	43	15	13	1,2	169	Ø
11	Johanna A.	45	8	6	0,47	169	Ø
12	Hugo R.	61	15	13	1,47	170	
13	Elke O.	6	15	11	0,98		Ø
14	Barbara Sch.	33	11	8	0,93	80	Ø
15	Christa S.	18	8	6	0,47	340	Ø
16	Ilse L.	20	6	2	1,0	70	Ø
17	Siegfried C.	39	8	8	0,49	340	Ø
18	Marga J.	41	6	8	0,47	80	Ø
19	Antonio Sch.	8	21	11	0,5	80	Ø
20	Frank W.	7	15	8	0,5	80	Ø
21	Sigrid B.	22	13	6	0,5	160	Ø
22	Margit R.	23	11	8	1,0	320	Ø
23	Margarete S.	42	13	8	1,0	80	Ø
24	Annemarie Sch.	50	15	13	1,0	320	Ø
25	Heinz H.	33	11	6	0,5	40	Ø
26	Theo W.	22	19	21	1,5	640	Ø
27	Gabriele H.	7	13	8	1,0	80	Ø
28	Ute W.	26	17	11	1,0		
29	Dieter K.	7	15	11	1,0	105	Ø
30	Susanne H.	14	6	2	0,3	320	Ø
31	Hildegard M.	22	8	5	0,5		Ø
32	Sieglinde S.	29	11	7	0,5	180	Ø
33	Hilja C.	25	13	11	1,0	200	Ø
34	Milko R.	4	23	17	1,5	10	Ø
35	Marion Sch.	4	15	11	1,0	80	Ø

Gesamt- lipide mg/%	Neutral- fette mg/%	Blut- zucker- kern- wert mg/%	Tuber- ku- lin-Test (GT 0,1)	fam. Be- lastung m. Diab. mell. (bb=big baby)	2-Std.- Wert d. PGTT mg/%	Gluk- ose- urie (n.PGTT)	Ovu- la- tions- hemmer	Gewicht % des. Ideal- gewich- tes
816	117	83	Ø	Ø	167	Ø	Ø	- 1,1
893	121	91	Ø	Ø	242	Ø	Ø	-14,8
1.150	87	100	Ø	+	93	Ø	Ø	- 6,0
1.320	136	100	Ø	Ø	155	Ø	Ø	+24,4
948	75	78	Ø	Øbb	357	+	+	+ 0,1
773	104	92	Ø	Ø	114	Ø	Ø	- 4,9
563	73	81	Ø	Ø	150	+	Ø	+25,9
886	73	93	+	Ø	353	+	+	- 5,3
1.086	104	93	Ø	+	200	Ø	Ø	+18,4
1.731	742	93	Ø	+	217	+	Ø	+39,6
529	143	239	Ø	+bb			Ø	+65,3
2.027	191	234		Ø			Ø	+28,8
780	140	93	Ø	+	116	Ø	Ø	+ 1,0
652	66		Ø	+	100	Ø	Ø	+ 4,1
862	95	100	Ø	+	215	+	+	
891	81	86	Ø	+	135	Ø	Ø	+ 0,8
1.120	166	91	Ø	+	141		Ø	+19,6
800	51	100	Ø	Ø	257	+	Ø	- 1,8
1.124	99	86	Ø	+	121	Ø	Ø	- 2,5
941	139	83	Ø	Ø	108	Ø	Ø	-14,8
867	73	57	Ø	Ø	214	+	+	+ 3,2
980	106	75	Ø	Ø	216	+	+	
1.210	122	84	Ø	Ø	325	+	Ø	
1.600	247	93	Ø	Ø	168	Ø	Ø	+96,0
686	361	93	Ø	+	200	+	Ø	- 4,4
1.070	254	84	Ø	Ø	162	+	Ø	- 0,2
662	39	77	Ø	Ø	83	Ø	Ø	-13,4
		71	Ø	+	258	+	Ø	
968	186	91	Ø	Ø	83	Ø	Ø	-25,4
1.073	131	79	Ø	Ø	131	Ø	Ø	+ 3,4
1.952	127	79	Ø	Ø	178	Ø	+	+23,1
842	66	81	Ø	Ø	175	Ø	Ø	
1.014	147	86	Ø	Ø	192	+	+	+ 3,6
671	30	108	Ø	+	93	Ø	Ø	- 4,4
1.108	60	84	Ø	Ø	86	Ø	Ø	-16,6

Tab. 2: Granuloma anulare:

Lfd. Nr.	Geschlecht	PGTT pathol.	Glukos- urie	Gesamt- lipide erhöht	Neutral- fette erhöht	Gewicht erhöht	Ovula- tions- hemmer
1	♀	+	-	-	-	-	-
2	♂	+	-	-	-	-	-
3	♂	-	-	+	-	-	-
4	♂	+	-	+	-	+	-
5	♀	+	+	-	-	+	+
6	♂	-	-	-	-	-	-
7	♀	+	+	-	-	+	-
8	♀	+	+	-	-	-	+
9	♀	+	-	+	-	+	-
10	♂	+	+	+	+	+	-
11	♀			-	-	+	-
12	♂			+	+	+	-
13	♀	-	-	-	-	+	-
14	♀	-	-	-	-	+	-
15	♀	+	+	-	-	?	+
16	♀	-	-	-	-	+	-
17	♂	+	?	+	-	+	-
18	♀	+	+	-	-	-	-
19	♂	-	-	+	-	-	-
20	♂	-	-	-	-	-	-
21	♀	+	+	-	-	+	+
22	♀	+	+	-	-	?	+
23	♀	+	+	+	-	?	-
24	♀	+	-	+	+	+	-
25	♂	+	+	-	+	-	-
26	♂	+	+	+	+	-	-
27	♀	-	-	-	-	-	-
28	♀	+	+			?	-
29	♂	-	-	-	+	-	-
30	♀	-	-	+	-	+	-
31	♀	+	-	+	-	+	+
32	♀	+	-	-	-	?	-
33	♀	+	+	+	-	+	+
34	♂	-	-	-	-	-	-
35	♀	-	-	+	-	-	-

(? = nicht bestimmt)

Tab. 3: Granuloma anulare

Alters- und Geschlechtsverteilung (unterteilt in 3 Altersgruppen)

I. bis 20 J.

II. 21 - 40 J.

III. über 40 J.

Altersgruppen in Jahren	♂	♀	Σ
bis 20 J.	7	6	13
21 - 40 J.	4	11	18
über 40 J.	2	5	7
Σ	13	22	35

χ^2 -Test: nicht signifikant.

Tab. 4: Granuloma anulare

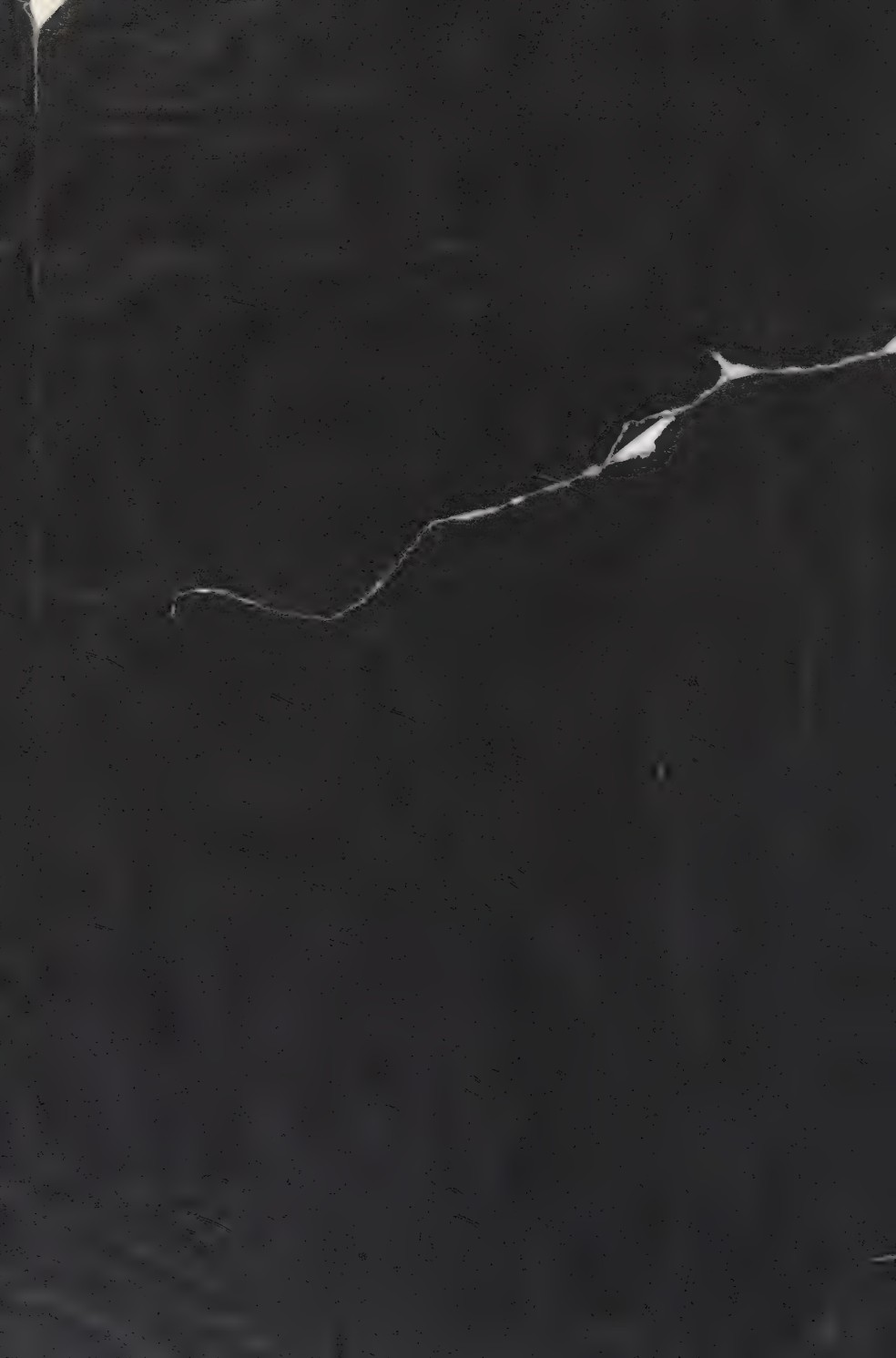
Prednison-Glukose-Toleranztest

Lfd. Nr.	nüchtern	30'	60'	120'	180'
1	117	217	224	167	158
2	128	308	284	242	141
3	93	-	124	93	155
4	93	-	170	155	69
5	107	235	350	357	297
6	78	143	128	114	92
7	107	214	171	150	150
8	108	255	376	353	291
9	128	286	207	200	143
10	95	200	234	217	180
11	-)	-	-	-	-
12	-+)	-	-	-	-
13	84	118	116	116	69
14	100	207	177	100	124
15	93	261	254	215	215
16	92	155	171	135	121
17	100	225	167	141	75
18	117	342	375	257	216
19	64	200	135	121	71
20	75	167	117	108	75
21	71	250	257	214	64
22	108	292	346	216	208
23	93	271	363	325	232
24	124	248	241	168	124
25	100	248	285	200	93
26	93	232	177	162	77
27	75	100	100	83	83
28	105	225	291	258	241
29	93	141	111	83	93
30	93	201	165	131	116
31	82	156	177	178	88
32	95	208	242	175	134
33	150	235	192	192	121
34	77	155	116	93	84
35	61	114	100	86	67

Σ 33

$\bar{x}$	96,7	213,1	210,3	175,9	135,3
S	19,2	59,1	85,3	74,5	66,0
$S\bar{x}$	3,3	10,6	14,8	12,9	11,5

+) manifester Diabetes



Tab. 5: Alopecia areata

Lfd. Nr.	N a m e	Alter	SGOT mE/ml	SGPT mE/ml	BDH mE/ml	AST-Titer ASL-oE/ml	Rheuma- faktoren	Gesam- lipid mg/%
36	Ulrike D.	11	11	11	0,4	100	Ø	1,002
37	Walter K.	16	11	11	0,5	210	Ø	1,000
38	Paul W.	45	11	16	0,5	40	+	1,080
39	Erhard A.	36	11	11	1,0	180	Ø	1,324
40	Reinhard G.	23	16	11	1,0	80	Ø	888
41	Juliane H.	43	11	15	0,2	640	Ø	755
42	Ulrike K.	21	14	17	0,2	40	+	647
43	Rudolf O.	39	11	8	0,8	160	Ø	845
44	Gerhard A.	33	11	11	1,0	200	Ø	681
45	Rüdiger St.	24	21	21	1,0	20	Ø	1,173
46	Christa K.	19	11	8	0,5	-	-	1,031
47	Ursula H.	16	11	13	-	60	Ø	960
48	Heinz-G.W.	9	15	6	1,0	53	Ø	1,220
49	Siegmar S.	7	26	18	0,4	20	Ø	972
50	Volker B.	3	16	13	0,8	200	Ø	824
51	Ursula H.	22	11	8	1,0	640	Ø	742
52	Lieselotte R.	45	11	11	0,5	80	Ø	984
53	Christian F.	8	18	11	0,2	320	Ø	1,222
54	Hans-W.R.	10	17	13	1,5	320	Ø	767
55	Monika K.	17	20	18	-	120	Ø	375
56	Renate L.	32	13	9	0,6	80	Ø	1,948
57	Ingeborg R.	15	21	21	0,2	80	Ø	884
58	Karin P.	31	16	16	0,5	320	+	827
59	Albert P.	23	11	16	0,1	80	Ø	992
60	Siegfried K.	34	13	5	0,4	160	Ø	903
61	Ingrid M.	23	18	8	1,5	80	Ø	1.060
62	Corinne Sch.	12	11	8	-	200	Ø	1,047

- Neutral- e fette mg/%	Blutzu- ker-Nüch- ternwert mg/%	Tuber- kulin- Test (GT 0,1)	fam. Be- lastung m. Diabe- tes mell.	2-Std.- Wert d. PGTT mg/%	Glu- kos- urie	Ovula- tions- hemmer	Gewicht% des Ide- algewich- tes
-------------------------------	--	--------------------------------------	---	------------------------------------	----------------------	----------------------------	--

93	-	-	Ø	141	+	-	+31,9
120	89	Ø	Ø	108	Ø	-	-18,6
81	105	Ø	Ø	158	+	-	- 2,8
135	90	+	Ø	125	Ø	-	+15,9
103	103	Ø	Ø	125	Ø	-	+ 1,3
80	100	Ø	Ø	191	Ø	-	+23,7
112	81	Ø	Ø	232	Ø	+	+11,3
252	81	Ø	Ø	191	Ø	-	+18,2
90	69	Ø	+	117	Ø	-	+ 0,2
120	61	Ø	+	188	+	-	+10,7
60	66	Ø	Ø	144	Ø	-	- 1.8
128	71	Ø	+	255	+	+	- 7.5
39	84	Ø	Ø	86	Ø	-	- 9.3
70	83	Ø	Ø	100	-	-	-18,4
68	88	Ø	Ø	92	Ø	-	-13,7
30	83	Ø	+	139	Ø	-	?
89	83	Ø	+	225	-	-	+48,5
-	77	Ø	Ø	116	Ø	-	- 9,6
114	87	Ø	+	92	-	-	+ 4,6
190	100	Ø	Ø	201	+	+	+22,8
137	78	Ø	+	267	(+)	+	- 6,5
103	75	Ø	Ø	167	+	-	+ 0,6
118	78	Ø	+	175	Ø	+	+12,7
115	71	Ø	+	117	Ø	-	- 4,0
63	83	Ø	Ø	175	(+)	-	- 2,8
69	77	Ø	Ø	134	+	+	+ 0,9
81	84	Ø	Ø	136	Ø	-	-11,3

Tab. 6: Alopecia areata

Lfd. Nr.	Geschlecht	PGTT patho- logisch	Glukose	Gesamt- lipide erhöht	Neutral- fette erhöht	Gewicht erhöht	Ovula- tions- hemmer
36	♀	+	+	+	-	+	-
37	♂	-	-	-	-	-	-
38	♂	+	+	+	-	-	-
39	♂	-	-	+	-	+	-
40	♂	-	-	-	-	+	-
41	♀	+	-	-	-	+	-
42	♀	+	-	-	-	+	+
43	♂	+	-	-	+	+	-
44	♂	-	-	-	-	+	-
45	♂	+	+	+	-	+	-
46	♀	+	-	+	-	-	-
47	♀	+	+	-	-	-	+
48	♂	-	-	+	-	-	-
49	♂	-	-	-	-	-	-
50	♂	-	-	-	-	-	-
51	♀	-	-	-	-	?	-
52	♀	+	-	-	-	+	-
53	♂	-	-	+	?	-	-
54	♂	-	-	-	-	+	-
55	♀	+	+	-	+	+	+
56	♀	+	(+)	+	-	-	+
57	♀	+	+	-	-	+	-
58	♀	+	-	-	-	+	+
59	♂	-	-	-	-	-	-
60	♂	+	(+)	-	-	-	-
61	♀	-	+	+	-	+	+
62	♀	-	-	+	-	-	-

? = nicht bestimmt

Tab. 7: Alopecia areata

Alters- und Geschlechtsverteilung (unterteilt in
drei Altersgruppen)

I. bis 20 J.

II. 21 - 40 J.

III. über 40 J.

Altersgruppe in Jahren	♂	♀	Σ
bis 20 J.	6	6	12
21 - 40 J.	7	8	12
über 40 J.	1	2	3
Σ	14	13	27

χ^2 -Test: nicht signifikant

Tab. 8: Alopecia areata

Prednison-Glukose-Toleranztest

Lfd. Nr.	nüchtern	30'	60'	120'	180'
36	95	258	182	141	100
37	100	185	121	108	108
38	125	275	325	158	83
39	91	165	141	125	95
40	105	191	134	125	100
41	103	175	224	191	155
42	108	294	347	232	186
43	70	200	241	191	75
44	100	182	191	117	66
45	83	225	241	158	61
46	86	150	100	144	86
47	90	248	317	255	193
48	64	107	114	86	64
49	67	125	117	100	91
50	86	134	122	92	88
51	100	155	146	139	139
52	100	150	275	225	163
53	77	177	143	116	81
54	92	100	121	92	92
55	84	146	188	201	116
56	111	272	292	267	233
57	81	233	217	167	115
58	86	150	225	175	134
59	95	200	141	117	83
60	80	191	275	175	111
61	91	224	167	134	108
62	91	158	141	136	128

Σ 27

$\bar{x}$	90,4	187,0	194,3	154,2	113,1
S	14,3	51,8	73,3	49,7	42,2
$S\bar{x}$	2,7	9,9	14,1	9,5	8,1

Tab. 9: Alters- und Geschlechtsverteilung bei Granuloma
anulare und Alopecia areata

	♂			♀			Σ
Aa	6	7	1	6	5	2	27
G.A.	7	4	2	6	11	5	35
Σ	13	11	3	12	16	7	62

χ^2 -Test: nicht signifikant

Tab. 10.

Abweichung vom Idealgewicht bei Granuloma anulare und Alopecia areata, bestimmt mit der Vierfelder-Tafel.

	σ		
	-	+	Σ
Granuloma anulare	9	4	13
Alopecia areata	8	6	14
Σ	17	10	27

	σ		
	-	+	Σ
Granuloma anulare	5	12	17
Alopecia areata	4	8	12
Σ	9	20	29

χ^2 -Test: nicht signifikant

Tab. 11.

	Granuloma anulare					Alopecia areata					PGTT	
	Σ	♂	♀ ⁺⁺	normal	pathologisch	Σ	♂	♀ ⁺⁺	normal	pathologisch	normal	pathologisch
- 9 bis + 9 % = normalge- wichtig	11	5	6	7	4	8	6	2	4	4	4	4
bis + 30 %	4	2	2	-	4	4	3	1	1	3	1	3
> 30 % = über- gewichtig	2	1	1	-	2	2	-	2	-	2	-	2
> -9 %	6	4	2	5	1	6	5	1	6	-	6	-
Gewicht un- bekannt	3	-	3	-	3	1	-	1	1	-	1	-
Σ	26	12	14	12	13	21	14	7	12	9	12	9

+) nach Wiss. Tab. Geigy, Kattermann et al. (125) u. Life-Extension-Tabellen

++) ohne ♀ mit Kontrazeptiva.

Blutzucker
mg %

300

250

200

150

100

Abb. 1

Maximalwert

Mittelwert

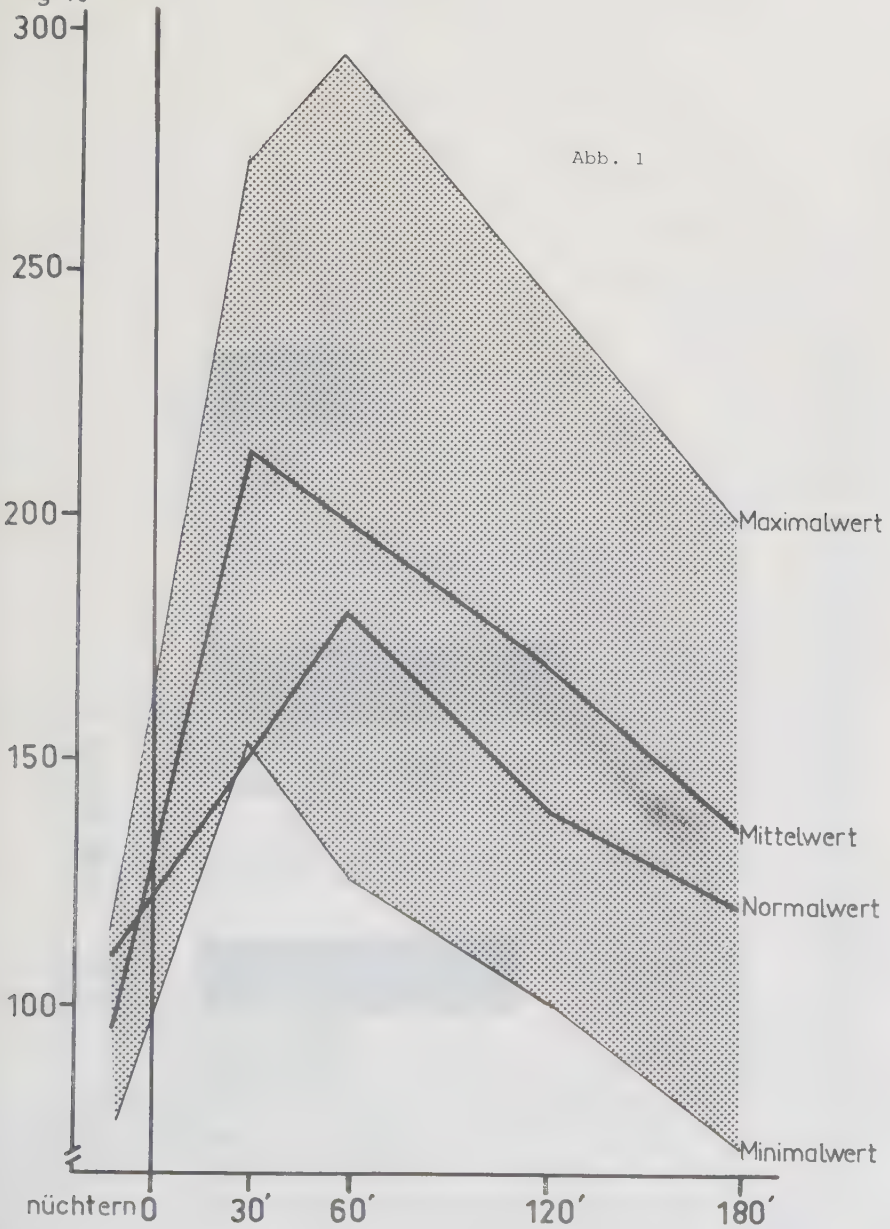
Normalwert

Minimalwert

nüchtern 0 30' 60' 120' 180'

Prednison-Glukose-Toleranz-Test bei Granuloma anulare

■ Schwankungsbereich



Graphische Darstellung der Alters- und Geschlechtsverteilung
bei Granuloma anulare

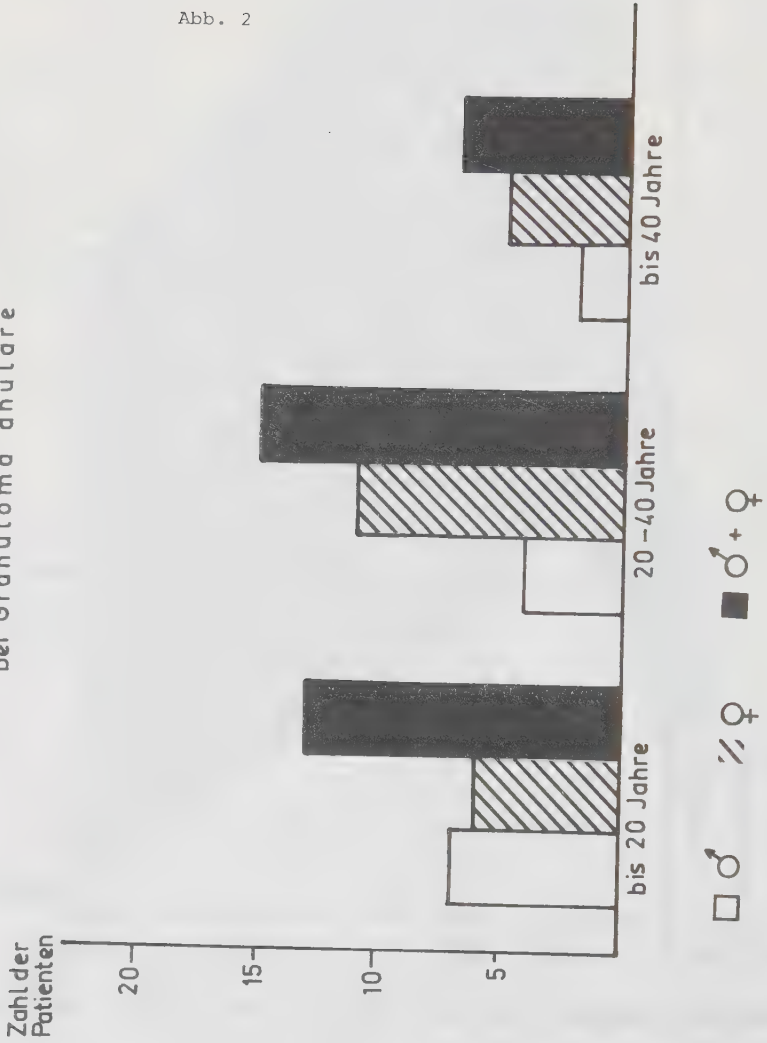
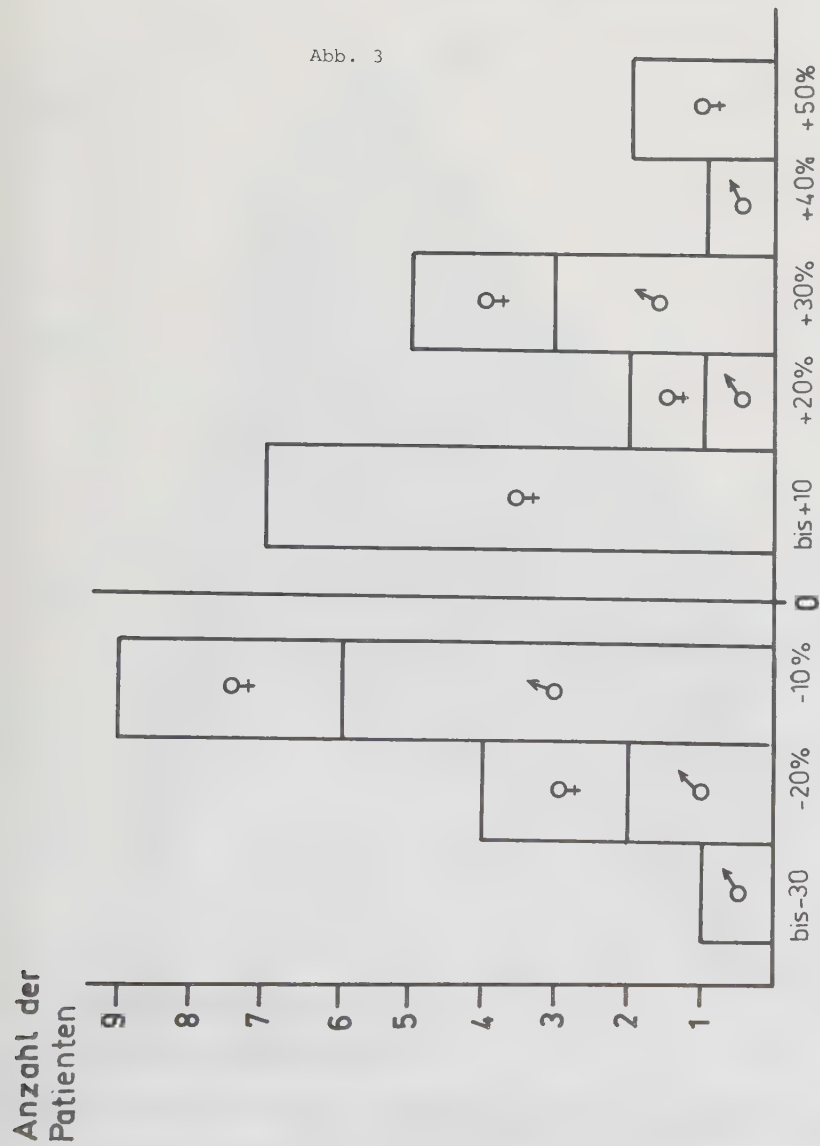


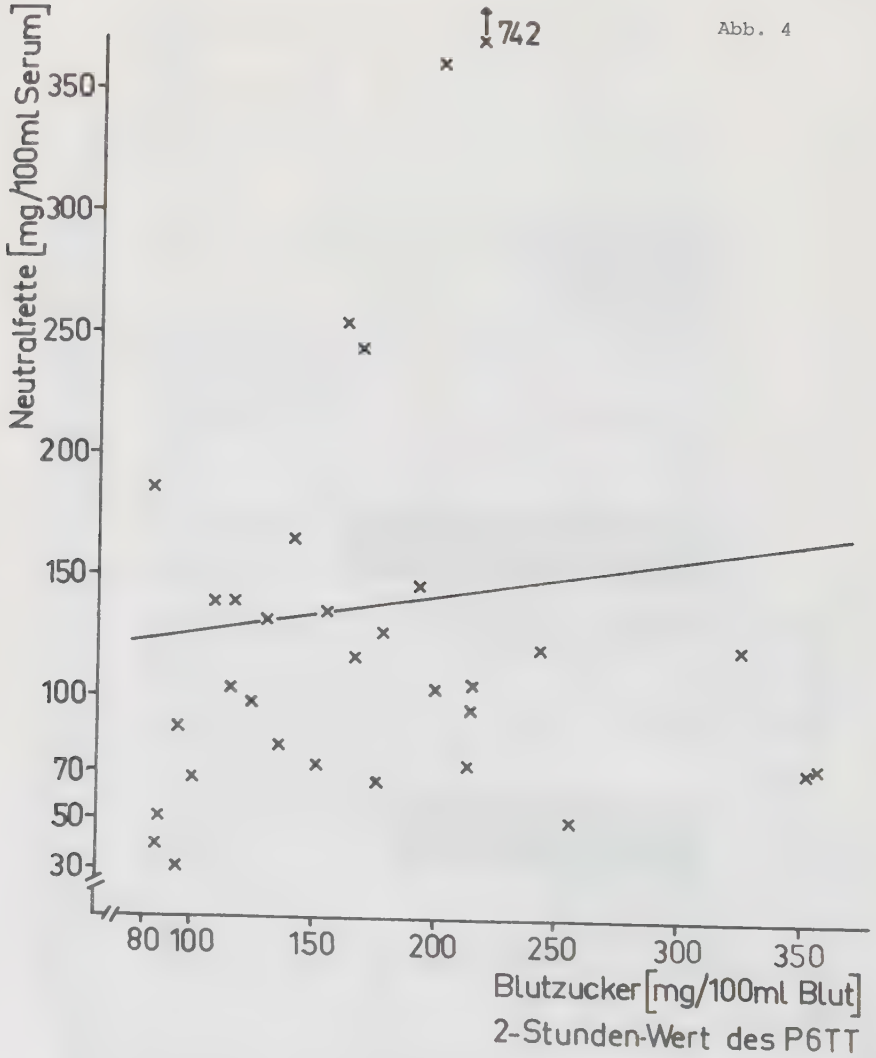
Abb. 2

Abb. 3



Granuloma annulare Gruppe: Prozentuale Abweichung vom Idealgewicht

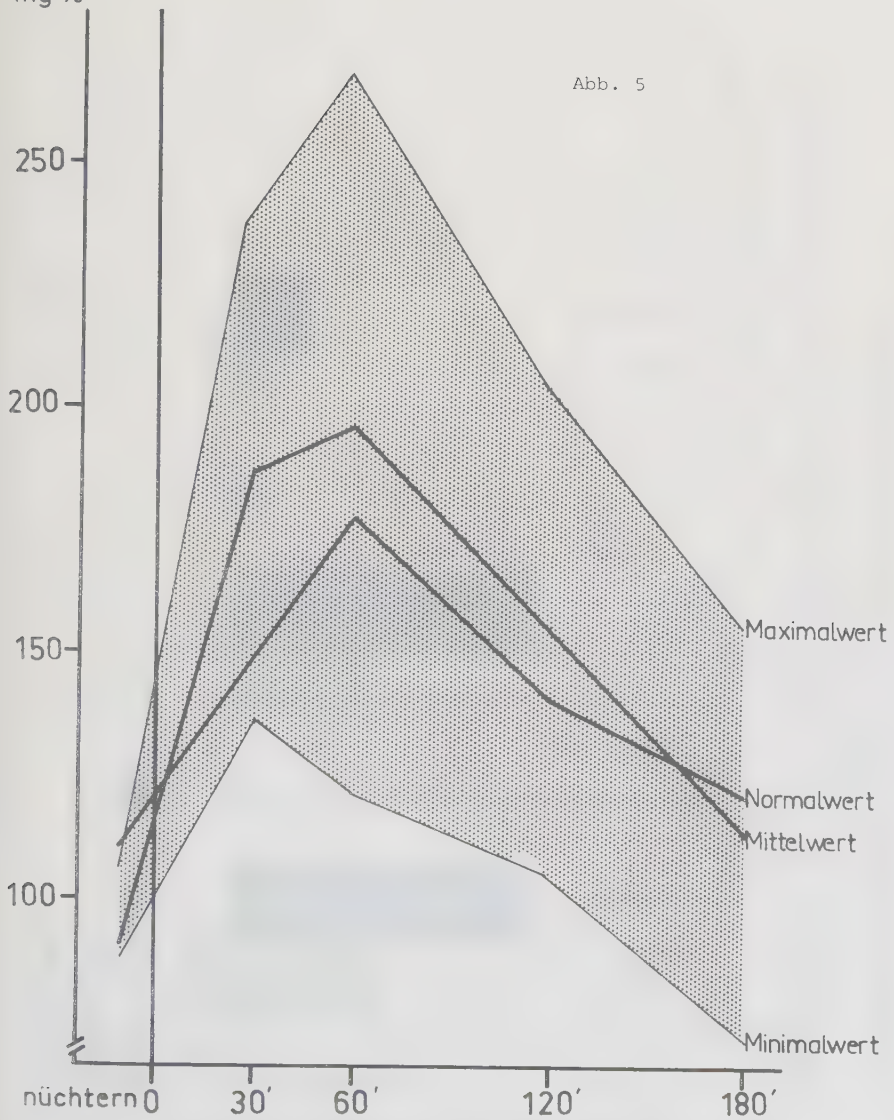
Granuloma anulare



Korrelation zwischen Neutralfettspiegel und
2-Stunden-Wert des P6TT

Blutzucker
mg %

Abb. 5



Prednison-Glucose-Toleranz-Test bei Alopecia areata

■ Schwankungsbereich

Graphische Darstellung der Alters- und Geschlechtsverteilung
bei Alopecia areata

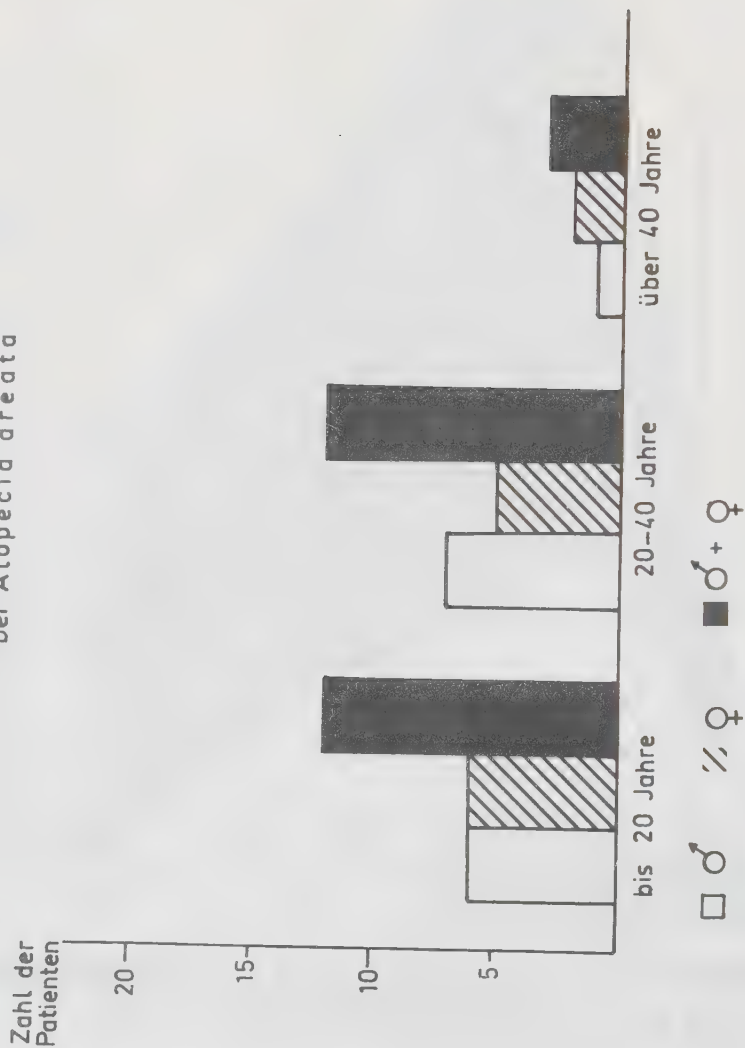


Abb. 6

Anzahl der
Patienten

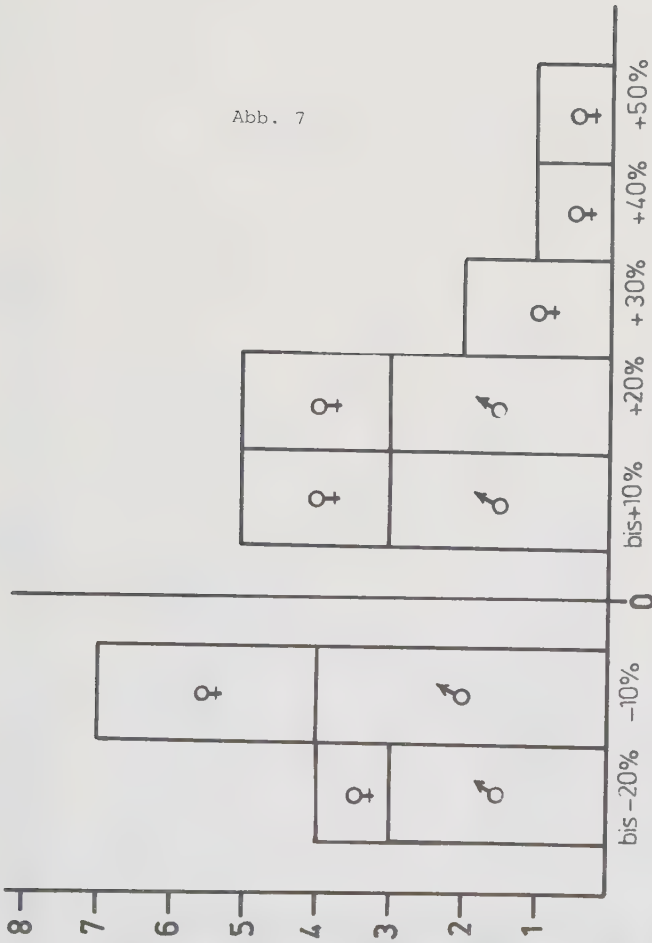
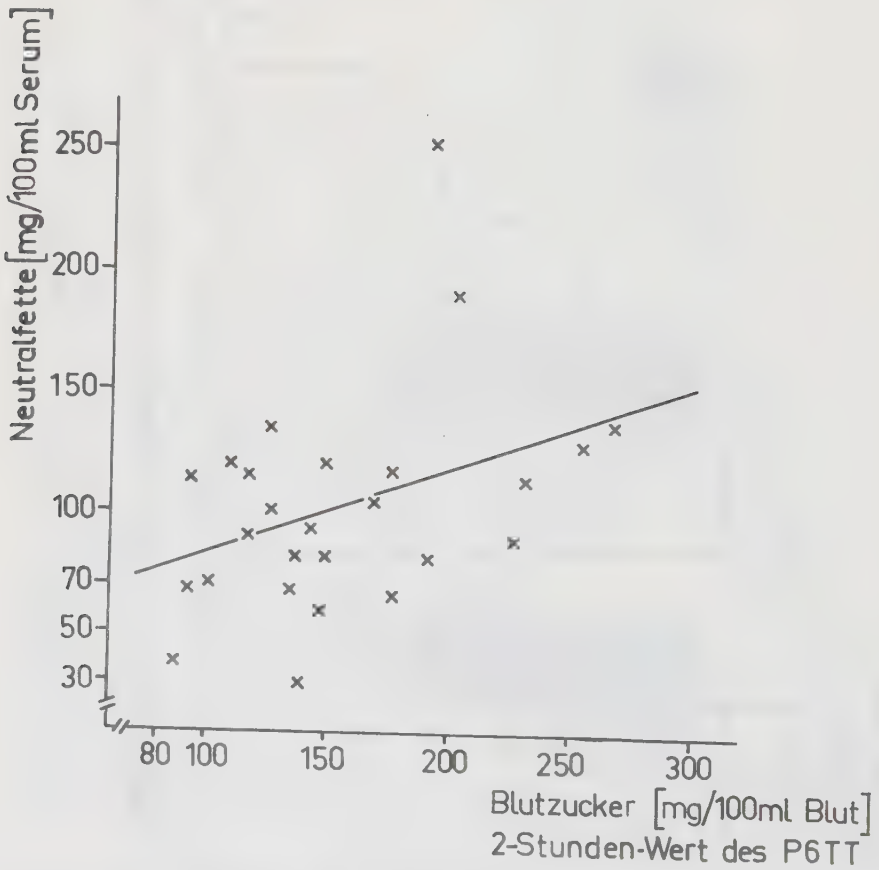


Abb. 7

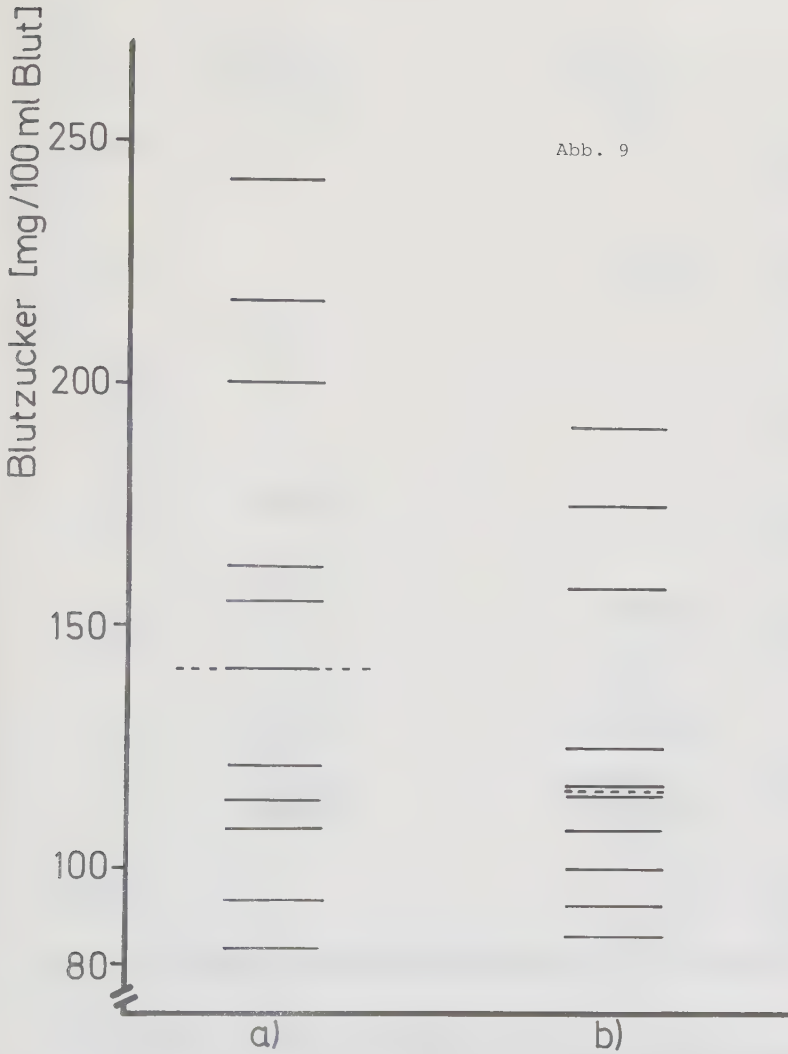
Alopecia areata Gruppe: Prozentuale Abweichung vom Idealgewicht

Abb. 8

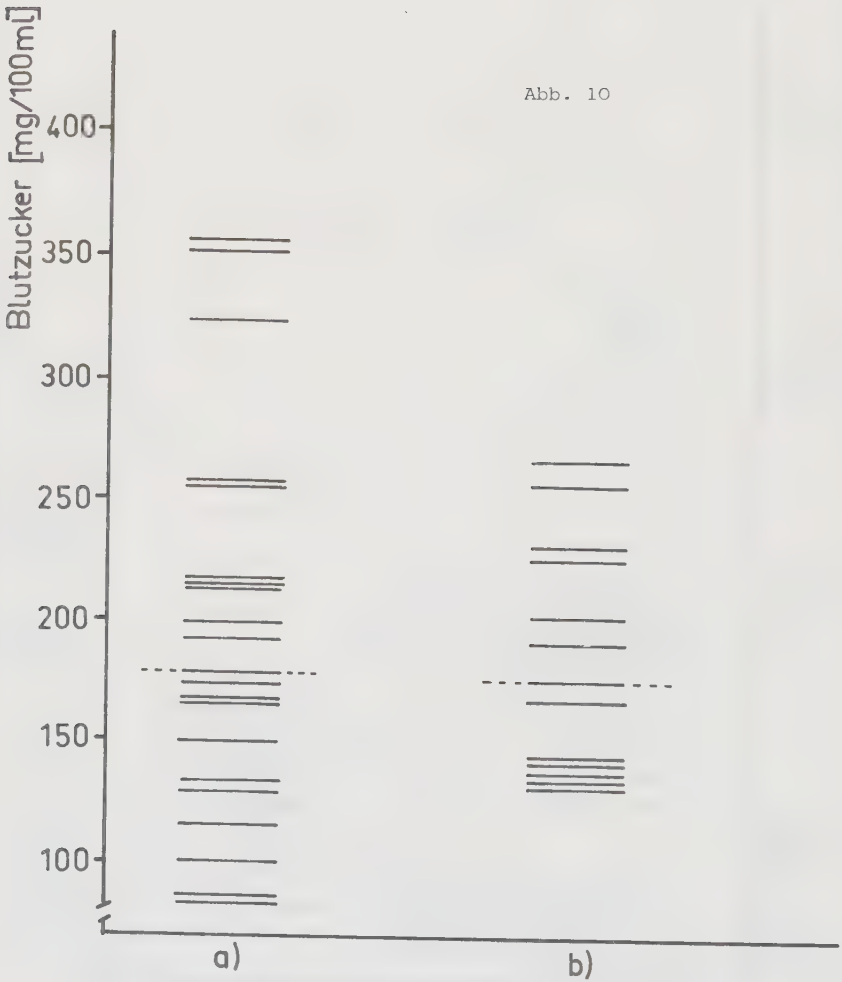
Alopecia areata



Korrelation zwischen Neutralfettspiegel und
2-Stunden-Wert des P6TT

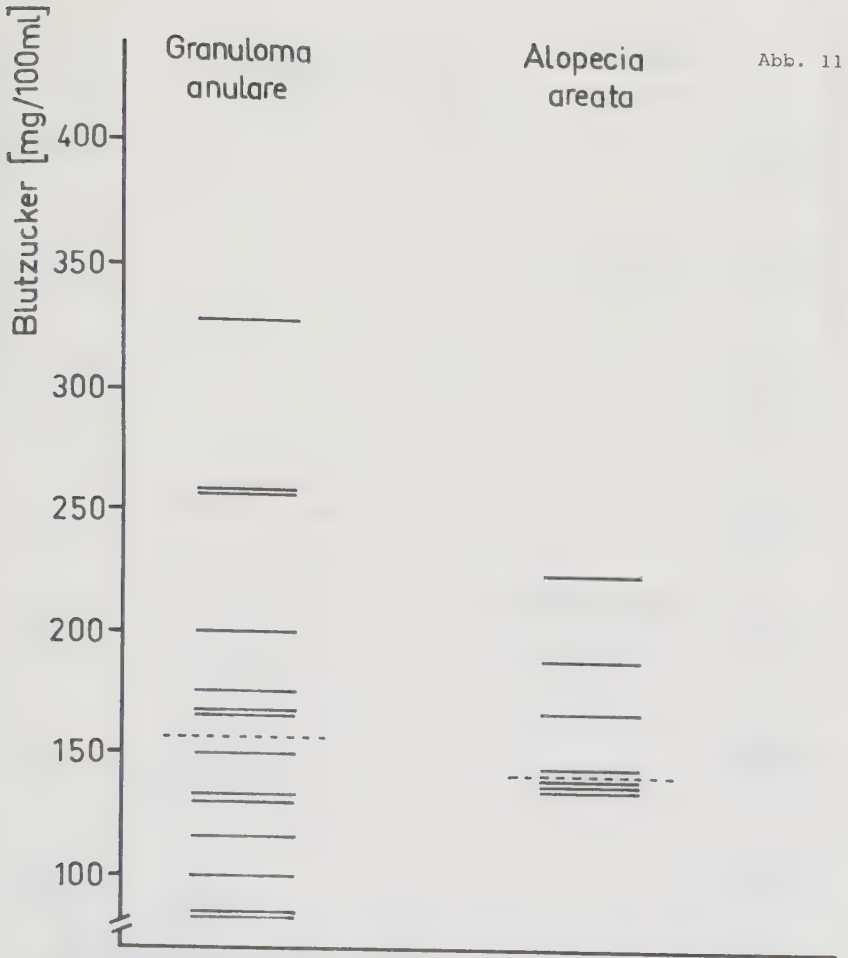


2-Std. Werte des P6TT für ♂ a) mit Granuloma anulare, b) mit Alopecia areata



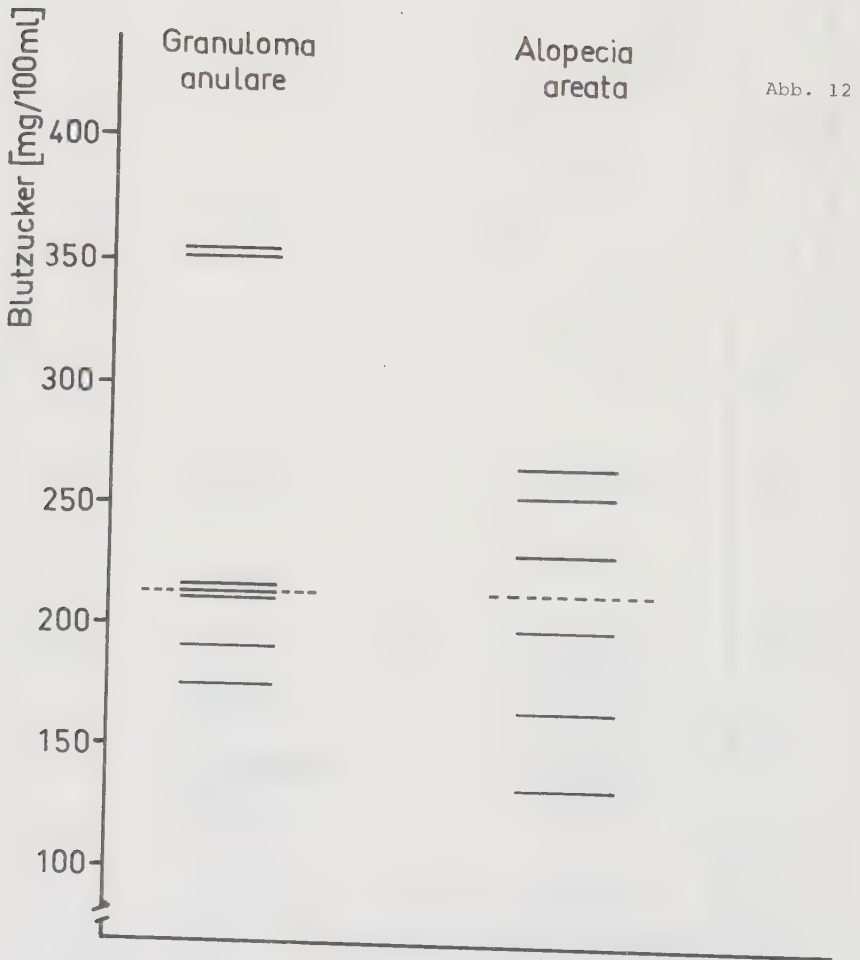
2-Stunden-Werte des P6TT für ♀

a) mit Granuloma anulare, b) mit Alopecia areata



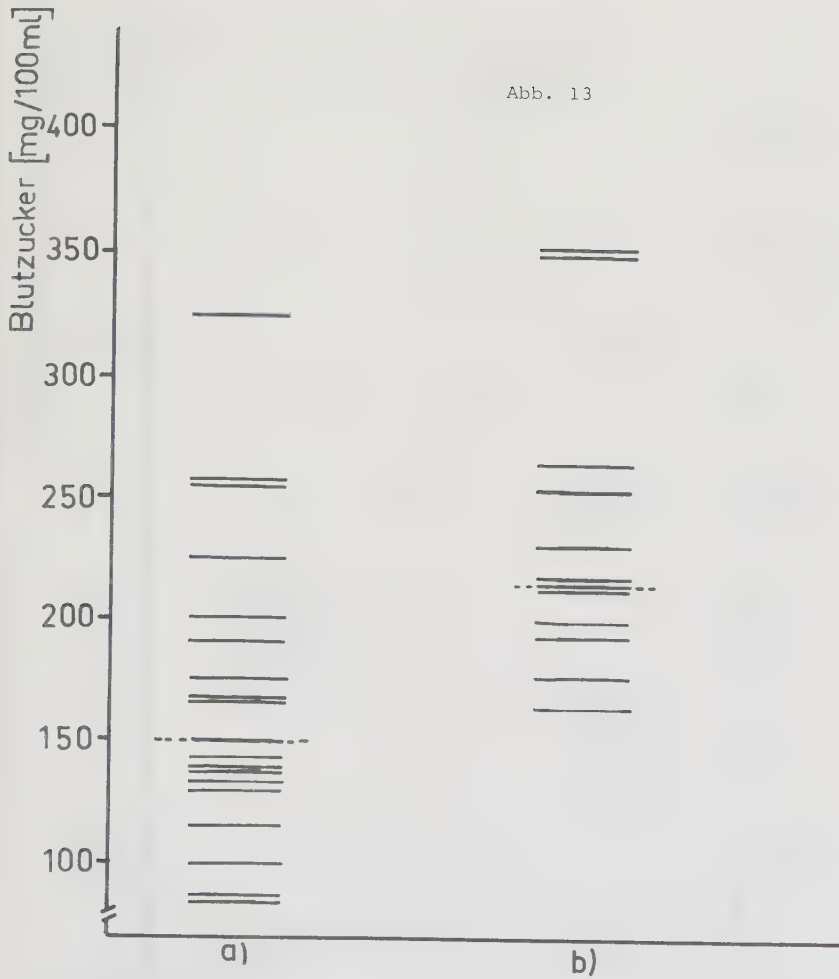
2-Stunden-Wert des P6TT für ♀ ohne Kontrazeptiva

----- Median



2-StundenWerte des P6TT für ♀ unter Einfluß
von Kontrazeptiva

----- Median



2-Stunden-Wert des P6TT bei ♀ beider Kollektive
a) ohne, b) mit Kontrazeptiva

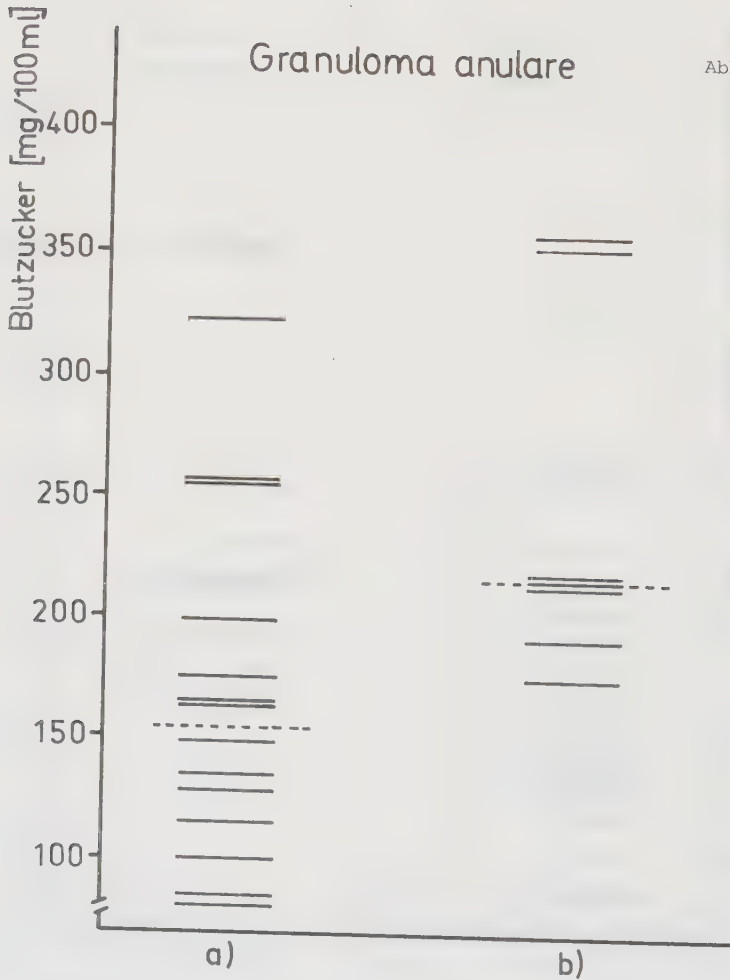
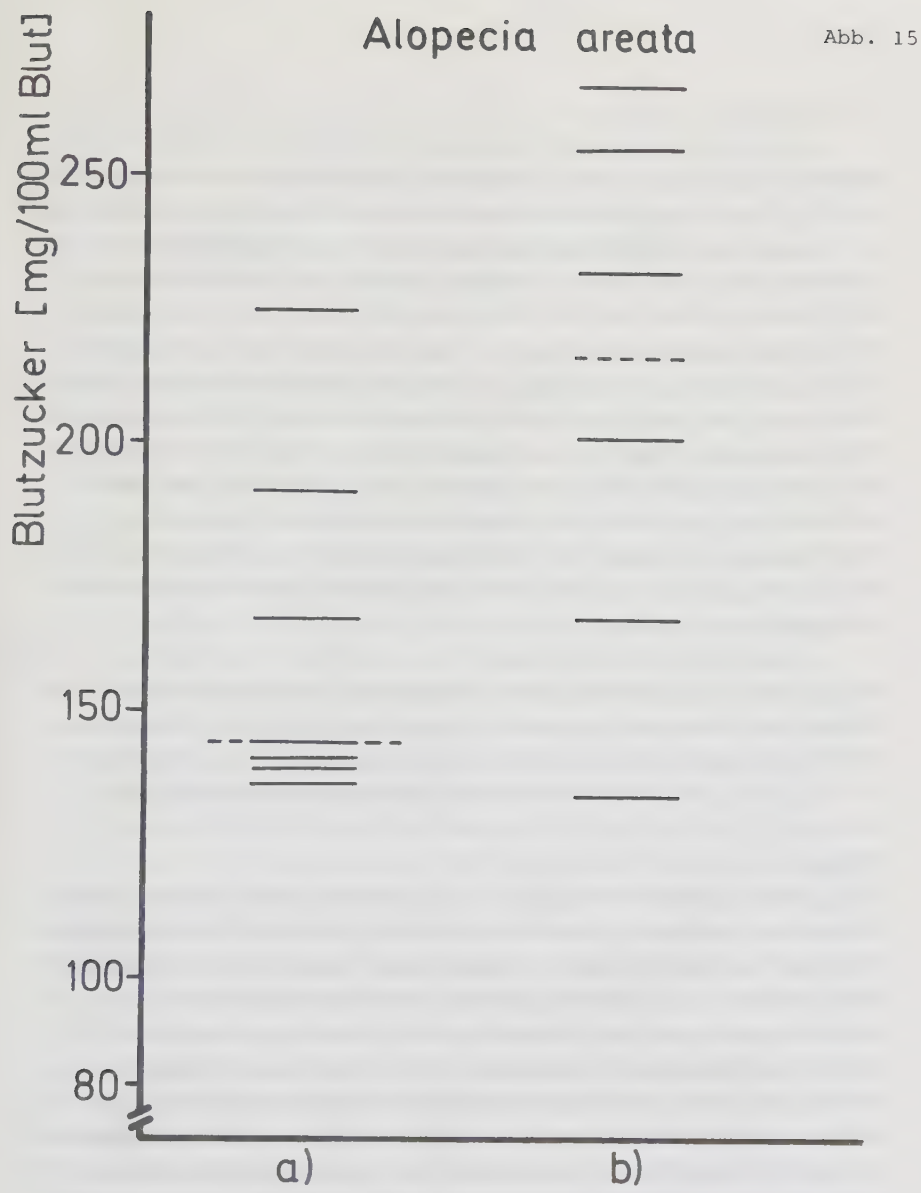


Abb. 14

2-Stunden-Werte des P6TT für ♀
a) ohne , b) mit Kontrazeptiva

a) ohne , b) mit Kontrazeptiva

--- Median



2-Std. Werte des P6TT für ♀ a) ohne, b) mit Kontrazeptiva

----- Median

9. DISKUSSION

Nachdem zunächst für die Ätiologie des Granuloma anulare eine Vielzahl von Ursachen angenommen wurde, richten sich in letzter Zeit die Untersuchungen auf die Beziehungen zum Diabetes mellitus. Diese Annahme beruhte auf der Tatsache, daß das Granuloma anulare histologisch nicht nur eine große Ähnlichkeit, sondern mitunter sogar Identität mit der Necrobiosis lipidica zeigt und dann Unterscheidungen beider Erkrankungen nur auf Grund des klinischen Bildes möglich sind. Untersuchungen über die Beziehungen der Necrobiosis lipidica zum Diabetes mellitus deckten in 2/3 bis 3/4 der an Necrobiosis lipidica Erkrankten eine abnorme Glukose-Toleranz auf, während für die "Necrobiosis lipidica diabetorum" das Vorliegen eines manifesten Diabetes mellitus gefordert wird (134, 59, 86).

Die Korrelation zwischen den atypischen, generalisierten Formen des Granuloma anulare, Adipositas und einer diabetischen Stoffwechsellaage gilt als gesichert (99, 8, 17, 22, 27, 52, 21). Das Vorliegen einer Glukose-Toleranzstörung beim solitären Granuloma anulare ist derzeit noch umstritten.

Ziel dieser Untersuchung ist es, zu überprüfen, ob auch zwischen dem typischen Granuloma anulare und einer Kohlenhydratstoffwechselstörung im Sinne eines manifesten oder latenten Diabetes mellitus Beziehungen festzustellen sind. Als Kontrollgruppe wurden Patienten mit Alopecia areata unter gleichen Bedingungen untersucht. Bei Personen, die keine Diabetiker waren (Nüchtern-Blutzuckerwerte unter 110 mg%) wurde als Untersuchungsmethode der Prednison-Glukose-Toleranztest (PGTT) gewählt, der infolge der Glukoneogenese-stimulierenden Wirkung des Prednisons einen empfindlicheren Nachweis einer Kohlenhydratstoffwechselstörung gestattet als die Standard-Glukosebelastung (90). Ein pathologischer Ausfall des PGTT kann bereits in einem Stadium erfolgen, in dem die

einfache orale Glukosebelastungsprobe noch ein normales Verhalten aufweist. Gemäß der Definition der WHO wie auch von FAJANS und CONN und anderer Autoren (77, 34, 120, 90, 33) wurden 2-Stundenwerte des PGTT von 140 mg% Blutzucker und darüber als pathologisch und die Kohlenhydratstoffwechsellage als latent-diabetisch angesehen.

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen, daß statistisch im Ausfall des PGTT zwischen beiden Gesamt-Kollektiven (Granuloma anulare, Alopecia areata) kein signifikanter Unterschied besteht. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen von MOBACKEN et al. (83), die 30 an Granuloma anulare erkrankte Patienten mit dem Prednison-Glukose-Toleranztest untersucht und dabei lediglich bei 3 von ihnen (3 Frauen, wovon 1 adipös war) pathologische Ergebnisse gefunden hatten. Acht der Versuchspersonen hatten eine familiäre Belastung mit Diabetes mellitus angegeben. Beim Vergleich mit den Ergebnissen einer Kontrollgruppe, die aus 15 Patienten mit recht unterschiedlichen Hauterkrankungen bestand, konnte eine Beziehung zwischen latentem Diabetes mellitus und Granuloma anulare nicht festgestellt werden.

HAIM et al. (56) untersuchten 39 Personen mit Granuloma anulare, wobei zur Überprüfung der Kohlenhydratstoffwechsellage ebenfalls der Prednison-Glukose-Toleranztest verwandt wurde. 4 dieser Patienten waren Diabetiker, 13 von 39 hatten Diabetiker in der Familiengeschichte. Bei 9 Patienten von 39 (23,1 %) konnte eine Glukosetoleranzstörung nachgewiesen werden, während dies in 76,9 % (10 von 13 Patienten) bei generalisiertem Granuloma anulare gelang. 23 % betrug auch die Häufigkeit des Nachweises eines pathologischen PGTT in der Kontrollgruppe (12 von 52 Patienten mit verschiedenen Hautkrankheiten ohne Beziehung zum Diabetes mellitus). HAIM et al. kamen daher zu dem Schluß, daß eine Glukosetoleranzstörung bei Granuloma anulare nicht häufiger ist als bei anderen Hauterkrankungen, auf jeden Fall aber der Kohlenhydratstoffwechsel ein Unterscheidungsmerkmal zwischen dem sogenannten "lokalisierten" und "generalisierten" Granuloma

anulare darstellt.

In ihrer 1963 veröffentlichten Übersicht über 115 Fälle mit Granuloma anulare fanden ferner WELLS und SMITH (128) nur 3 manifeste Diabetiker. 2 weitere Patienten hatten diabetische Eltern. Glukose-Toleranz-Tests wurden nicht durchgeführt.

Dagegen hatten RHODES et al. (100) 1966 bei 10 von 30 Patienten mit Granuloma anulare, die mit dem Prednison-Glukosurietest untersucht worden waren, abnorme Resultate und in 2 Fällen auch einen abnormen Glukosetoleranztest festgestellt. Allerdings fehlen Angaben darüber, ob es sich um atypische oder typische Formen der Erkrankung handelte.

MEIER-EWERT und ALLENBY (78) untersuchten 25 Patienten mit dem oralen Glukose-Toleranztest und mit dem Tolbutamid-Test; ein Zusammenhang mit einem Diabetes mellitus konnte auf Grund ihrer Ergebnisse nicht festgestellt werden. Aus der Tatsache, daß von 368 untersuchten Diabetikern anamnestisch keiner jemals an einem Granuloma anulare erkrankt war, schlossen sie, daß eine Korrelation zwischen dieser Erkrankung und einem Diabetes mellitus unwahrscheinlich sei.

Schließlich untersuchten WILLIAMSON et al. (130) 1972 erstmals den Plasma-Insulin-Spiegel bei 15 nicht-diabetischen Patienten mit typischem und bei 1 Patienten mit atypischem Granuloma anulare während des oralen Glukosetoleranztests und des PGTT; eine Verzögerung oder Insuffizienz der Insulin-Sekretion konnte bei den typischen Fällen nicht festgestellt werden, ferner fand sich kein signifikanter Unterschied bei Vergleich mit einer 36 Personen umfassenden Kontrollgruppe; normale Testergebnisse wurden auch bei dem Patienten mit atypischem Granuloma anulare festgestellt. Aus diesen Ergebnissen schlossen die Autoren, daß eine Verknüpfung des Granuloma anulare in seiner typischen Erscheinungsform mit einem Diabetes mellitus in latenter oder mani-

fester Form anscheinend nicht besteht. Die Beziehung einer Kohlenhydrattoleranzstörung zum atypischen Granuloma anulare sahen sie als nicht bewiesen an.

Warum sich das gewöhnliche Granuloma anulare von den atypischen bzw. generalisierten Formen kohlenhydratstoffwechselmäßig unterscheidet, ist bisher ungeklärt. BOLDT (7) hatte bereits 1939 über 20 in der Literatur beschriebene Fälle von Granuloma anulare kombiniert mit Diabetes mellitus berichtet, jedoch diese Fälle überwiegend als atypisch und als eher der Necrobiosis lipidica zugehörig bezeichnet.

GRUPPER et al. (52) beobachteten 1968 eine geringfügige Vermehrung der β -Lipoproteine bei einer adipösen, nicht-diabetischen Patientin mit generalisiertem papulösem Granuloma anulare. Hyperlipämie und Hypercholesterinämie bei einem Diabetiker mit Granuloma anulare, juxta-artikulären Knoten und "Dyslipoidose Oppenheim-Urbach" war 1961 von DEGOS et al. (19) mitgeteilt worden.

Auch STANKLER et al. (117) berichteten über einen Fall von generalisiertem Granuloma anulare und erhöhtem Cholesterin- und Triglyzeridspiegel. Bei dem von DELANEY et al. (20) 1972 beobachteten Fall von disseminiertem, perforierendem Granuloma anulare wurden eine abnorme Glukosetoleranz und eine geringe Vermehrung der prä- β -Lipoproteine festgestellt. Das generalisierte Granuloma anulare tritt im übrigen im mittleren und späteren Lebensalter (21) auf, in dem auch die Häufigkeit des Diabetes mellitus größer (67) und die Glukosetoleranz häufiger herabgesetzt ist (70). Wie HAIM et al. (55, 56) berichteten, ist das Vorkommen einer Kohlenhydratstoffwechselstörung vor allem bei Patientinnen mit generalisiertem Granuloma anulare in höherem Lebensalter außerordentlich hoch. REINHARD et al. (99) vermuteten Gefäßveränderungen entzündlicher und degenerativer Art - wie beim Diabetes mellitus - als Ursache sowohl der typischen als auch der atypischen Formen des Granuloma anulare.

Es fanden sich in dieser Untersuchung zwar manifeste Diabetiker nur in dem Krankengut mit Granuloma anulare, allerdings waren dies nur 2 von 35 Patienten (1 Mann und 1 Frau). Ferner lagen die Mittelwerte des 2-Stundenwertes des PGTT im Patientengut der an Granuloma anulare Erkrankten über dem des Kollektivs mit Alopecia areata (Granuloma anulare $\bar{x}$ 175,9 mg%, Alopecia areata $\bar{x}$ 154,2 mg%). Der 3-Stundenwert des PGTT lag bei Granuloma anulare mit $\bar{x}$ = 135 mg% im pathologischen Bereich, während das Kollektiv der an Alopecia areata erkrankten Patienten im Mittel unter dem für den 3-Stundenwert geforderten Grenzwert von 120 mg% lag ($\bar{x}$ = 113,1 mg%). Mit dem Wilcoxon-Test konnte jedoch für den für die Bewertung des PGTT maßgebenden 2-Stundenwert bei beiden Kollektiven ein statistisch signifikanter Unterschied nicht festgestellt werden, wenngleich auch der Medianwert für Granuloma anulare, wie Abb. 9 zeigt, über dem für Alopecia areata lag.

Auch bei Aufgliederung nach Geschlechtern konnte zwischen beiden Kollektiven bei der statistischen Überprüfung des 2-Stundenwertes des PGTT mit dem Wilcoxon-Test kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Vor Durchführung des PGTT bestand bei keinem der dem Belastungstest unterzogenen Personen beider Kollektive eine Glukosurie. Sie trat nach Durchführung der Belastungsprobe bei Granuloma-anulare-Patienten in 13 von 33 Fällen auf. Der Glukosenachweis im Urin war im Kollektiv mit Alopecia areata in 7 von 27 Fällen positiv. Bei zwei weiteren Patienten blieb er fraglich.

Bei Erfassung Diabetes disponierender Faktoren (familiäre Belastung, geburtshilfliche Anamnese) konnten solche bei Granuloma anulare in 12 von 35 Fällen ermittelt werden (2 Frauen gaben Geburtsgewichte ihrer Kinder über 4.500 g an, wovon 1 Frau manifest diabetisch war), bei Alopecia areata in 9 von 27 Fällen. Von 21 Patienten mit anhand des PGTT nachge-

wiesener latent-diabetischer Stoffwechsellage hatten 6 (3 ♂ und 3 ♀) Patienten mit Granuloma anulare das Vorkommen von Diabetes mellitus in der Familiengeschichte angeben.

Patient

Zwei Patienten männlichen und 1 weiblichen Geschlechtes waren ferner übergewichtig (Nr. 9 + 18,4 %, Nr. 10 + 39,6 %, Nr. 17 + 19,6 %), 1 Frau hatte ein Kind mit einem Geburtsgewicht über 4.500 g geboren.

In der Familienanamnese der an Alopecia areata erkrankten 12 Patienten mit gestörter Glukosetoleranz kam 5 x ein Diabetes mellitus vor. 1 Patient und 2 Patientinnen von diesen 5 waren ferner übergewichtig (Nr. 45 + 10,7 %, Nr. 52 + 48,5 %, Nr. 58 + 12,7 %). Als "übergewichtig" sind allerdings nur die Personen anzusehen, deren Istgewicht das Idealgewicht um mindestens 30 % übersteigt, während eine Abweichung zwischen -9 und +9 % noch als "normgewichtig" anzusehen ist (68).

Im Rahmen des Screenings wurden die Gesamtlipide und Neutralfette vor Durchführung des PGTT bestimmt, wobei der Gesamtlipidbestimmung die Bedeutung der Erfassung einer Lipidstoffwechselstörung schlechthin zukam. Die Neutralfette können, wenn sie erhöht sind, einen ersten Hinweis auf eine Kohlenhydratstoffwechselstörung geben und dienen daher mit den Glukosebelastungstests der Erfassung einer latent-diabetischen Stoffwechsellage, sofern die erhöhten Werte nicht Ausdruck einer Fettstoffwechselstörung sind (PETRIDES et al. (90), REIMER (98)), wobei dann häufig auch Übergewichtigkeit vorliegt. Da Kohlenhydratstoffwechselstörungen den Hyperlipoproteinämien vom Typ III, IV und V nach Fredrickson und Lees sowohl vorausgehen als auch folgen können, ist die sichere differentialdiagnostische Abgrenzung dieser Erkrankungen von einem latenten Diabetes mellitus häufig schwierig (SANBAR (108), JAHNKE (63), SCHÄFER (111)). In der vorliegenden Untersuchung wurde auf eine differentialdiagnostische Abklärung etwaiger Hyperlipoproteinämien nicht eingegangen, da sie für die Fragestellung nur von sekundärer Bedeutung war.

Bei Berücksichtigung des bekannten Zusammenhangs zwischen Adipositas, Hyperlipämien und abnormer Glukosetoleranz (63, 29, 67, 90, 68) wurde folgendes festgestellt: Im Kollektiv der 35 an Granuloma anulare Erkrankten hatten neun Patienten mit überhöhtem Körpergewicht auch erhöhte Gesamtlipid-Werte (4 ♂, 5 ♀), bei 2 ♂ und 1 ♀ lagen auch die Neutralfette über der Norm. Neun Patienten (4 ♂ und 5 ♀) von 21 Patienten mit einem 2-Stundenwert des PGTT über 140 mg% hatten erhöhte Gesamtlipide und in 3 Fällen auch erhöhte Neutralfettwerte. Bei 3 ♂ und 1 ♀ mit erhöhten Gesamtlipiden war das Idealgewicht unterschritten (1 Patient hatte auch erhöhte Neutralfette und eine gestörte Glukosetoleranz). Bei einer Patientin mit erhöhten Gesamtlipiden, normalen Neutralfetten und normalem PGTT war das Gewicht unbekannt.

Es zeigte sich allerdings statistisch keine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des 2-Stundenwertes des PGTT (mg% Blutzucker) und der Höhe des Neutralfettspiegels ($r = 0,09$).

Im Kollektiv der 27 an Alopecia areata erkrankten hatten von 14 Patienten mit Übergewicht lediglich 4 (2 ♂, 2 ♀) erhöhte Gesamtlipide. Bei 1 ♂ und 1 ♀, deren Gesamtlipidspiegel der Norm entsprach, waren bei Übergewichtigkeit auch die Neutralfette erhöht. 7 ♀ und 2 ♂ mit Übergewicht hatten eine gestörte Glukosetoleranz; bei 5 Patienten (3 ♀ und 2 ♂) mit pathologischem PGTT waren die Gesamtlipide erhöht, lediglich bei 1 ♀ jedoch auch die Neutralfette. 5 Patienten, die das Idealgewicht überschritten (4 ♂, 1 ♀), wiesen einen normalen PGTT auf, allerdings hatte die Patientin erhöhte Gesamtlipide; nach der Belastungsprobe war es bei ihr zur Glukosurie gekommen. 5 Patienten mit erhöhtem Gesamtlipidspiegel (3 ♂, 2 ♀) hatten einen 2-Stundenwert des PGTT unter 140 mg%. Bei Überprüfung der Korrelation zwischen 2-Stundenwert des PGTT und der Höhe des Neutralfettspiegels konnte eine Signifikanz in geringem Maße festgestellt werden ($r = 0,4$).

Wenngleich sich unter den 35 Patienten mit Granuloma anulare 2 männliche Erkrankte mit erheblicher Erhöhung der Gesamtlipide und Neutralfette befanden (Pat. Nr. 10 und 12 (Diabetiker)) und 1 Patientin mit Alopecia areata (Pat. Nr. 56) einen Gesamtlipidspiegel von 1.948 mg% aufwies, so wichen doch beide Kollektive im Mittel nur geringfügig voneinander ab (Granuloma anulare: Gesamtlipide $\bar{x} = 1.017,5$ mg%, Neutralfette $\bar{x} = 139,4$ mg%; Alopecia areata: Gesamtlipide $\bar{x} = 937,0$ mg%, Neutralfette $\bar{x} = 102,3$ mg%). Die Gesamtlipide lagen in beiden Patientengruppen im Mittel im oberen Normbereich, während der mittlere Neutralfettspiegel dem mittleren bzw. unteren Normbereich entsprach, so daß die Indikatorfunktion der Hyperlipämie bei der Erfassung einer Kohlenhydratverwertungsstörung für beide Kollektive nicht anwendbar war, wenngleich sich eine Signifikanz in der Korrelation zwischen Höhe des Neutralfettspiegels und Höhe des 2-Stundenwertes des PGTT - wenn auch nur in geringem Maße - für die Patientengruppe mit Alopecia areata zeigen ließ (Abb. 8).

Wie die Abb. 3 und 7 zeigen, gilt für beide Patientengruppen in etwa die gleiche Häufigkeitsverteilung für die Abweichung vom Idealgewicht, so daß von einem Überwiegen Adipöser in dem einen oder anderen Kollektiv nicht gesprochen werden konnte und auch die Vergleichsmöglichkeit beider Patientengruppen nicht beeinträchtigt wurde. Statistisch erfolgte die Überprüfung der Abweichungen vom Idealgewicht mit der Vierfeldertafel (Tab. 10), die nach Trennung in männliche und weibliche Patienten proportionales Verhalten der Gewichte ergab.

Auf die Altersabhängigkeit der Kohlenhydrattoleranz wurde wegen der statistisch nicht signifikant unterschiedlichen Altersstruktur beider Untersuchungsgruppen nicht eingegangen (ADLUNG et al. (1)), zumal hierüber unterschiedliche Auffassungen herrschen (TRAUTWEIN et al. (122)).

Über den Einfluß der Kontrazeptiva auf die Glukosetoleranz liegen unterschiedliche Untersuchungsergebnisse vor. So wurde bei stoffwechselgesunden Patientinnen einerseits keine Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels, andererseits jedoch eine verminderte Glukosetoleranz, insbesondere nach Langzeitbehandlung mit Kontrazeptiva, festgestellt; häufiger wurden pathologische Testergebnisse, vor allem nach oraler Glukosebelastung, bei prä-diabetischen Frauen bzw. Frauen mit diabetischer Familienanamnese gefunden (MENDER (79), GOLDMAN et al. (42), SPELLACY et al. (115)). Hervorzuheben ist, daß intravenöse Glukosetoleranztests normal blieben, obwohl die oralen Tests pathologische Ergebnisse erbracht hatten (HALLER (57)).

Ein häufigeres Vorkommen pathologischer Glukosetoleranztests nach vorheriger Gabe von Glukokortikoiden bei Frauen, die Ovulationshemmer nehmen, sei besonders erwähnt (in 85 % der Fälle von JAVIER et al. festgestellt (64, 65, 60)), was möglicherweise als Summationseffekt anzusehen ist, wenn man bedenkt, daß durch Kontrazeptiva der Plasma-Cortisol-Spiegel erhöht wird (129).

Unter den an Granuloma anulare erkrankten 21 Patientinnen befanden sich in dieser Untersuchung 7 Frauen, die Kontrazeptiva nahmen und zugleich einen insgesamt in 15 Fällen nachgewiesenen pathologischen Ausfall des PGTT hatten. 3 von diesen 7 Patientinnen hatten gleichzeitig eine "diabetisch" belastete Familiengeschichte bzw. suspekter geburtshilfliche Anamnese.

Von den 13 Frauen innerhalb der Gruppe der an Alopecia areata Erkrankten nahmen 6 Patientinnen Ovulationshemmer, 5 von ihnen hatten eine gestörte Glukosetoleranz, davon 2 mit gleichzeitigem Vorkommen von Diabetes mellitus in der Familienanamnese.

Es hatten demnach insgesamt 12 von 13 Patientinnen beider Kollektive unter dem Einfluß von Kontrazeptiva eine pathologische Glukosetoleranz im Sinne eines latenten Diabetes mellitus und nur 5 Frauen eine suspekte Anamnese.

Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß Frauen, die unter dem Einfluß von Kontrazeptiva stehen, auf Glukosebelastung, insbesondere nach vorheriger Gabe von Prednison, stoffwechselmäßig anders reagieren als solche Patientinnen, die keine Ovulationshemmer nehmen, verringert sich die Aussagefähigkeit des Prednison-Glukose-Toleranztests für die vorliegende Fragestellung. Der Vergleich beider bereinigter Kollektive (männliche und weibliche Probanden ohne Medikamenten-Einnahme) ergab keinen signifikanten Unterschied unter dem PGTT.

Zwar befanden sich im Krankengut mit Granuloma anulare in dieser Personengruppe 2 manifeste Diabetiker und 14 (6 ♂, 8 ♀) Patienten von insgesamt 33 mit einem PGTT, der definitionsgemäß (77, 34, 120) einer latent-diabetischen Stoffwechsellage entspricht. Entsprechend lagen 9 (4 ♂, 5 ♀) von 27 Alopecia-areata-Kranke mit dem 2-Stundenwert des PGTT über 140 mg%.

Von den 6 männlichen Patienten mit Granuloma anulare und pathologischem PGTT hatte die Hälfte das Idealgewicht (um 19,6 - 39,6 %) überschritten, desgleichen 3 der 8 Patientinnen (um 25,9 - 96,0 %). Bei 1 Mann (Nr. 10) und 1 Frau (Nr. 24) kann auf Grund des erhöhten Gesamtlipid- und Neutralfettspiegels auf eine Fettstoffwechselstörung als Ursache der abnormen Kohlenhydrattoleranz geschlossen werden.

In der vergleichbaren Personengruppe mit Alopecia areata wurde bei 2 ♂ Übergewichtigkeit (um 10,7 - 18,2 %) gefunden, nur 1 Patient hatte erhöhte Neutralfette, bei den Patientinnen (ohne Kontrazeptiva) in 4 Fällen (von 0,6 - 48,5 %), keine wies einen Neutralfettspiegel über der Norm auf.

Übergewicht

Beschränkt man den Begriff der Übergewichtigkeit auf den Personenkreis, dessen Gewicht um 30 % über dem Idealgewicht liegt, so ergibt sich, wie Tab. 11 zeigt, folgendes: 1 ♂ und 1 ♀ mit Granuloma anulare mit mehr als + 30 % Abweichung vom Idealgewicht hatten eine gestörte Glukosetoleranz, desgleichen 2 Patientinnen der Kontrollgruppe. Eine Glukosetoleranzstörung wurde bei Abweichung bis zu + 30 % bei Granuloma anulare bei 4 Patienten (2 ♂, 2 ♀) gefunden, im Kontrollkollektiv bei 3 Patienten von 4 (3 ♂, 1 ♀). Bei 6 von 14 (ohne ♀ mit Kontrazeptiva) Patienten mit Granuloma anulare und 5 von 9 Patienten mit Alopecia areata muß daher Adipositas als die Glukosetoleranz herabsetzend berücksichtigt werden. Wie Tab. 11 zeigt, war die Häufigkeit normaler oder pathologischer PGTT-Ergebnisse in Relation zum Gewicht in beiden Untersuchungsgruppen in etwa proportional. Eine Korrelation der Neutralfettwerte mit der Höhe des 2-Stundenwertes des PGTT im Patientengut mit Granuloma anulare dieser Untersuchung ließ sich statistisch nicht sichern, obwohl KNICK et al. (70) eine statistisch auffällige Korrelation zwischen Triglyzeriden, Gewichtsindex, Gesamt-Cholesterin, Gesamtlipiden sowie Glukosetoleranz bei Patienten mit Myokardinfarkt und arterieller Verschlußkrankheit nachgewiesen hatten.

Für das Granuloma anulare in seiner solitären typischen Ausbildung kann somit ein Zusammenhang mit einem Diabetes mellitus derzeit ausgeschlossen werden. Die Gefäßveränderungen können deswegen nicht als diabetische Angiopathie oder ihre Vorstadien gedeutet werden. Ob sich das atypische, multiple Granuloma anulare in der Ursache der Gefäßveränderungen und im Grade der Lipidablagerung (32, 73, 93) vom gewöhnlichen Granuloma anulare unterscheidet, muß wegen seiner häufigen Koppelung mit einem Diabetes mellitus derzeit noch offen bleiben.

Weitere ätiologische Vermutungen betrafen den Zusammenhang mit infektallergischen und tuberkulösen Erkrankungen.

In dem dieser Untersuchung zugrundeliegenden Patientengut fanden sich 7 von 35 mit einem erhöhten Antistreptolysintiter, also lediglich in einem Fünftel der untersuchten Patienten (bei 4 der 27 Kontrollpersonen). Der Tuberkulin-Test (GT Stärke 0,1) war nur bei einer Patientin positiv (und bei 1 Kontrollperson). Demnach erscheint auch die Hypothese der tuberkulösen oder infekt-allergischen Ätiologie nicht haltbar.

10. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit werden die Probleme der ätiologischen und differentialdiagnostischen Einordnung des Krankheitsbildes Granuloma anulare besprochen. Aus der aus mikromorphologischen Gründen gegebenen Nähe zu der mit einem Diabetes mellitus pathogenetisch in Zusammenhang stehenden Necrobiosis lipoidica und wegen einer Reihe von Voruntersuchungen zur Aufdeckung einer Korrelation mit einer Kohlenhydratstoffwechselstörung stellte sich die Frage, ob eine solche Stoffwechselstörung in manifester oder latenter Form beim Granuloma anulare häufiger anzutreffen sei als bei einem Vergleichskollektiv. Dazu wurden 35 Patienten mit Granuloma anulare und 27 Patienten mit Alopecia areata unter identischen Bedingungen untersucht. Zur Feststellung einer gestörten Glukosetoleranz wurde der Prednison-Glukose-Toleranztest verwandt. Es konnte gezeigt werden, daß sich beim statistischen Vergleich beider Kollektive kein Unterschied fand, also eine Glukosetoleranzstörung beim Granuloma anulare nicht häufiger als bei der Alopecia areata nachweisbar war. Allerdings hoben sich in beiden Gruppen Frauen, die Kontrazeptiva nahmen, deutlich vom Gesamtpatientengut insofern ab, als sie - wie bereits bekannt - häufiger pathologische Ergebnisse des Prednison-Glukose-Toleranztests aufwiesen.

Es konnte ferner anhand stoffwechselabhängiger, sonstiger laborchemischer und klinischer Parameter gezeigt werden, daß auch die Annahme einer infektallergischen und tuberkulösen Ätiologie des Granuloma anulare nicht mehr haltbar ist.

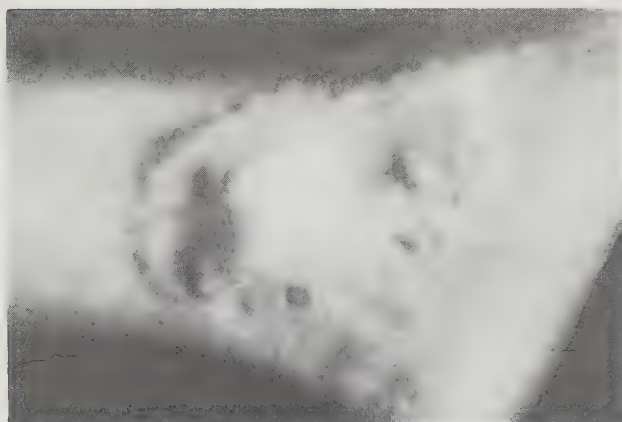


Abb. 16. Granuloma anulare: Typische, hautfarbene, ringförmig angeordnete Knötchen am Innenknöchel des li. Fußes.

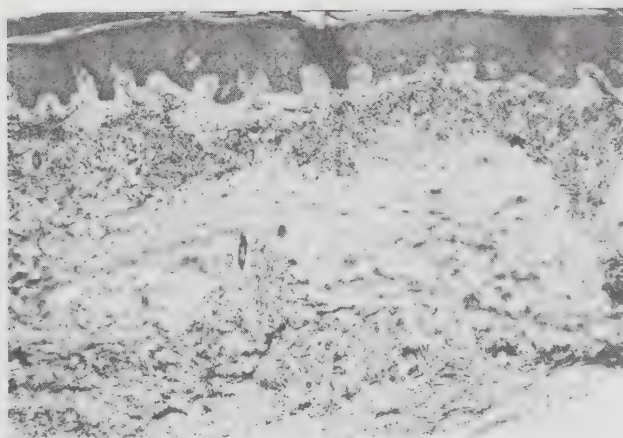


Abb. 17. Granuloma anulare: Histologisches Bild.

Literaturverzeichnis

- 1) Adlung, J., Ch. Otte und H. Uthgenannt:
Über die Altersabhängigkeit der Kohlenhydrattoleranz und
Insulinreaktion.
Schweiz. med. Wschr. 102 (1972), 726 - 730
- 2) Arndt, G.:
Zur Kenntnis des Granuloma anulare (Radcliffe Crocker).
Arch. Derm. Syph. (Wien und Leipzig) 108 (1911) 229 - 260
- 3) Arner, S., and N. Aspegren:
Familial granuloma annulare.
Acta dermat.-venereol. 48 (1968), 253 - 254
- 4) Beer, W.E., and E. Wilson-Jones:
Granuloma annulare following tuberculing heaf tests.
Trans. St. John's Hosp. dermat. Soc. London N.S. 52 (1966)
68 - 70
- 5) Bernstein, J.C.:
Necrobiosis lipoidica diabetorum (URBACH). Comparison
with granuloma annulare.
Arch. Derm. Syph. (Chic.) 36 (1937), 282 - 286
- 6) Bertin, E.:
Étiologie et pathogénie du granulome annulaire.
Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 41 (1934), 1273 - 1275
- 7) Boldt, A.:
Beitrag zur Klinik und Ätiologie des Granuloma anulare.
Arch. Derm. Syph. (Berlin) 179 (1939), 603 - 610
- 8) Bolgert, M.:
A propos de la pathogénie du granuloma annulaire.
Ann. Derm. Syph. (Paris) 4 (1944), 136 - 147
- 9) Bolgert, M., und L. Lafourcade:
Granulomes annulaires multiples chez un diabétique ignoré.
Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 56 (1949), 280 - 281
- 10) Born, W.:
Ergebnisse und Begründung einer rheumatologischen Therapie
des Granuloma anulare.
Die Medizinische 1958, 954 - 958
- 11) Bowers, R.E.:
Rheumatoid nodules: Granuloma annulare.
Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 60 (1948), 332 - 333
- 12) Bowers, R.E.:
The histology of granuloma annulare compared with that of
the necrobiotic nodules of rheumatoid arthritis.
Brit. J. Derm. 61 (1949), 247 - 250

- 13) Braun, O.:
Über einen atypischen Fall von Granuloma annulare.
Arch. Derm. Syph. (Berlin) 190 (1950), 438 - 455
- 14) Brocq, Lenglet et Boisseau:
Néoplasie nodulaire et circonscrite des extrémités.
Ann. Derm. Syph. (Paris) 5 (1904), 1089 - 1090
- 15) Burnier et Rejsek:
Un cas de granuloma annulaire.
Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 29 (1922), 218 - 221
- 16) Civatte, A.:
Le critérium histologique des tuberculides.
Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 45 (1938), 1464 - 1541
- 17) Civatte, J. und R. Degos:
Granuloma annulaire histologiquement typique sous
forme d'éruption papuleuse disséminée.
Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 69 (1962), 584 - 585
- 18) Colcott Fox, T.:
Ringed eruptions on the fingers.
Brit. J. Derm. 7 (1895), 91 - 92
- 19) Degos, R., F. Cottenot und J. Civatte:
Nodosités juxta-articulaires coexistant avec un granuloma
annulaire. Dyslipoidose avec diabète.
Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 68 (1961), 764 - 765
- 20) Delaney, T.J., G.C. Gold und B. Leppard:
Disseminated perforating granuloma annulare.
Brit. J. Derm. 89 (1973), 523 - 526
- 21) Dicken, C.H., S.G. Carrington und R.K. Winkelmann:
Generalized granuloma annulare.
Arch. Derm. (Chic.) 99 (1969), 556 - 563
- 22) Dickmanns-Burmeister, D.:
Granuloma annulare generalisatum bei Diabetes mellitus
und Psoriasis vulgaris.
Zschr. Haut- u. Geschl.krh. 45 (1970), 94
- 23) Dittrich, O.:
Zur Ätiologie des Granuloma annulare.
Arch. Derm. Syph. (Berlin) 153 (1927), 599 - 602
- 24) Documenta Geigy:
Wissenschaftliche Tabellen, hrsg. J.R. Geigy AG,
Basel 1968
- 25) Du Perrat, B.:
Étude anatomo-pathologique des dermatoses allergiques.
Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 57 (1950), 32 - 63

- 26) Du Perrat, B. und G.-E. Goetschel:
Nodules juxta-articulaires du granulome annulaire chez
un garçon de quatre ans.
Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 64 (1957), 158 - 159
- 27) Dupont, A. und A. Bourlond:
Granulome annulaire généralisé avec anomalies des lipides.
Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 70 (1963), 455 - 456
- 28) Eggstein, M. und F.H. Krutz:
Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und
Gewebe.
Klin. Wschr. 44 (1966), 262 - 267
- 29) Eggstein, M.:
Diabetes und Fett.
Med. Welt 18 (1967), 843 - 851
- 30) Ehlers, G.:
Erythema elevatum diutinum (Crocker), in: Haut- und
Geschl.krh., hrsg. v. H.G. Bode und G.W. Korting, Bd I,
Stuttgart 1970, S. 76 - 78
- 31) Ellis, F.A.:
Necrobiosis lipoidica. A form of granuloma annulare?
Arch. Derm. Syph. (Cic.) 43 (1941), 822 - 828
- 32) Ellis, F.A. und H. Kirby-Smith:
Necrobiosis lipoidica diabetorum and granuloma
annulare: A comparative study.
Arch. Derm. Syph. (Chic.) 45 (1942), 40 - 60
- 33) Fajans, S.S., und J.W. Conn:
An approach to the prediction of diabetes mellitus by
modification of the glucose tolerance test with cortisone.
Diabetes 3 (1954), 296 - 304
- 34) Fitzgerald, M.G. und H. Keen:
Diagnostic clinification of diabetes.
Brit. med. J. 1 (1964), 1568
- 35) Funk, C.F.:
Die Sarkoidose, in: Dermatologie und Venerologie. Hrsg.
v. H.A. Gottron und W. Schönfeld, Bd II/2, S. 1222 f.
Stuttgart 1958
- 36) Furtado, T.A.:
Etiopathogénie des nodosités juxta-articulaires.
Ann. Derm. Syph. (Paris) 86 (1959), 638 - 654
- 37) Galewsky, E.:
Ein Fall vom benignen Sarkoid-Geschwulst der Haut.
J.konographia dermatologica, hrsg. v. A. Neisser und
E. Jacobi, Berlin und Wien 1906, S. 91 - 94
- 38) Galloway, J.:
Lichen annularis: A "ringed eruption" of the extremities.
Brit. J. Derm. 11 (1899), 221 - 233

- 39) Gans, O. und G.K. Steigleder:
Histologie der Hautkrankheiten, Bd 1,
Berlin - Göttingen - Heidelberg 1955, S. 592 - 596
- 40) Gitter, A. und L. Heilmeyer:
Taschenbuch klinischer Funktionsprüfungen.
Stuttgart 1969, S. 449
- 41) Gleitz, T. und H.-J. Heite:
Das Krankheitsbild des Granuloma anulare in häufigkeits-
analytischer Betrachtungsweise.
Arch. Derm. Syph. (Berlin) 199 (1954/55), 92 - 108
- 42) Goldman, J. und B. Eckerling:
Glucose metabolism during the menstrual cycle.
Amer. J. Obstet. Gynec. 35 (1970), 207 - 210
- 43) Goodman, M.W. und L.W. Katron:
Granuloma annulare.
Arch. Derm. Syph. (Chic.) 33 (1936), 473 - 492
- 44) Gottron, H.A.:
Granuloma anulare. IN: Dermatologie und Venerologie,
hrsg. v. H.A. Gottron und W. Schönfeld, Bd V
Stuttgart 1963, S. 225 - 246
- 45) Gougerot, H.:
Révision de la nosologie du granuloma annulaire.
Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 56 (1949), 153 - 157
- 46) Gougerot, H.: Les principales étapes des allergides
cutanées.
Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 57 (1950), 63 - 67
- 47) Graham Little, E.:
Granuloma annulare.
Brit. J. Derm. 20 (1908), 213 - 229, 248 - 257
- 48) Graham Little, E.:
A case of Granuloma annulare.
Brit. J. Derm. 22 (1910), 389 - 390
- 49) Greither, A.:
Erythema elevatum et diutinum. In: Hdb. d. Haut- und
Geschl.krh., hrsg. v. H.A. Gottron und W. Schönfeld,
Bd II/1, Stuttgart 1958, S. 461 - 463
- 50) Gross, P.R. und W.B. Shelley:
The association of generalized granuloma annulare with
antithyroid antibodies.
Acta derm.-venereol. 51 (1971), 59 - 62
- 51) Grütz, O.:
Klinische und histologische Beiträge zur Frage der Be-
ziehungen zwischen Granuloma annulare und Tuberkuliden.
Arch. Derm. Syph. (Berlin) 147 (1924), 590 - 598

- 52) Grupper, Ch. und Ch. Elalouf:
Granuloma annulaire papuleux lichénoïde généralisé.
Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 75 (1968), 774 - 777
- 53) Grupper, Ch. und G. Plas:
~~Granuloma annulaire et maladies du collagène~~ (première note).
Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 57 (1950), 178 - 179
- 54) Haber, H.:
Erythema elevatum diutinum.
Brit. J. Derm. 67 (1955), 121 - 145
- 55) Haim, S., R. Friedman-Birnbaum und A. Shafrir:
Generalized granuloma annulare: Relationship to diabetes mellitus as revealed in 8 cases.
Brit. J. Derm. 83 (1970), 302 - 305
- 56) Haim, S., R. Friedman-Birnbaum, N. Haim, S. Shafrir und A. Ravina:
Carbohydrate tolerance in patients with granuloma annulare.
Brit. J. Derm. 88 (1973), 447 - 450
- 57) Haller, J.:
Ovulationshemmung durch Hormone. Stuttgart 1968
- 58) Hare, P.J.:
Necrobiosis lipoidica.
Brit. J. Derm. 67 (1955), 365 - 384
- 59) Heite, H.-J. und H.X. Scharwenka:
Erythema elevatum diutinum, Granuloma anulare, Necrobiosis lipoidica und granulomatosis disciformis Gotttron-Miescher.
Arch. Derm. Syph. (Berlin) 203 (1958/1959), 260 - 290
- 60) Heller, H. und E. Canzler:
Hat die Behandlung mit dem oralen Kontrazeptivum Ovosiston in niedriger Dosierung einen Einfluß auf Glukosetoleranz und Leberfunktion?
Zschr. inn. Med. 25 (1970), 936 - 940
- 61) Hugget, A.St.G., and D.A. Nixon:
Enzymatic determination of blood glucose.
Biochem. J. 66 (1957), 12 p
- 62) Jacobi, F.:
Granuloma anulare. In.: Hdb. d. Haut- u. Geschl.krh., hrsg. J. Jadassohn, Bd X/1 (1931), 796 - 822
- 63) Jahnker, K.:
Hyperlipidämie und Diabetes mellitus.
Therapiewoche 18 (1971), 561 - 568
- 64) Javier, Z., M. Hulse und H. Gershberg:
Effect of an ovulatory suppressant on glucose tolerance.
Clin. Res. 12 (1964), 272
- 65) Javier, Z., H. Gershberg und M. Hulse:
Ovulatory suppressants, estrogens, and carbohydrate metabolism. Metabolism 17 (1968), 443 - 456

- 66) Jordan, P.:
Zur Ätiologie des Granuloma anulare.
Zschr. Haut- u. Geschl.krh. 5 (1948), 117
- 67) Julitz, R., und H. Trautwein:
Früherkennung des Diabetes mellitus mit dem Tolbutamid-
test vor allem bei Adipösen, Hypertonikern und Gefäß-
kranken.
Med. Welt 17 (N.F.) (1966), 881 - 888
- 68) Kattermann, R., und J. Köbberling:
Serumlipide bei Verwandten ersten Grades von Diabetikern
in Abhängigkeit von Körpergewicht und Glucosetoleranz.
Dtsch. med. Wschr. 94 (1969), 1273 - 1277
- 69) Kerl, H.:
Knotige rheumatische Hautmanifestationen und ihre Dif-
ferentialdiagnose.
Zschr. Haut- und Geschl.krh. 47 (1972), 193 - 208
- 70) Knick, B., H.-J. Lange, F. Kössling, D. Skoluda und
G. Kremer:
Frühdiabetische Lipoidstoffwechselanomalien bei Myocard-
infarkt und arterieller Verschlusskrankheit.
Dtsch. med. Wschr. 93 (1968), 1954 - 1959
- 71) Kyrle, J.:
Histo-Biologie der menschlichen Haut und ihrer Erkrankun-
gen.
Wien und Berlin 1927, Bd II, S. 191 - 193
- 72) Laugier, P.:
Forme clinique anormale de Granuloma annulaire.
Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 64 (1957), 724 - 726
- 73) Laymon, C.W. and J. Fisher:
Necrobiosis lipidica (diabeticorum?): A histologic study
and comparison with granuloma annulare.
Arch. Derm. Syph. (Chic.) 59 (1949), 150 - 167
- 74) Leinbrock, A.:
Granuloma anulare giganteum.
Hautarzt 6 (1955), 447 - 455
- 75) Lemez, L.:
Über einen Fall von multiplem Granuloma annulare im
Kindesalter.
Z. Kinderhkl. 44 (1927), 328 - 338
- 76) Lever, W.F.:
Histopathologie der Haut, Stuttgart 1958, S. 114 - 116
- 77) McDonald, G.W., J.P. Hoet und W.J.H. Butterfield:
Diabetes mellitus. Report of a WHO Expert Committee.
WHO Technical Report Series Nr. 310, Genf 1965
- 78) Meier-Ewert, H., und C.F. Allenby:
Granuloma annulare und Diabetes mellitus.
Arch. Derm. Forschh. 241 (1971), 194 - 198

- 79) Mender, K.:
Zur Frage der Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels bei Diabetikerinnen durch Ovulationshemmer.
Med. Welt 22 (N.F.) (1971), 828 - 831
- 80) Meyer- Rohn, J.:
Dermatologie und Pathologie. Hautarzt 6 (1955), 49 - 55
- 81) Miescher, G.:
Granuloma anulare disseminatum, partim maculosum.
Dermatologica (Basel) 112 (1956), 531 - 535
- 82) Milne, J.A.:
An introduction to the diagnostic.
Histopathology of the skin. London 1972, S. 147
- 83) Mobacken, H., H. Gisslen und G. Johannisson:
Granuloma anulare. Cortisone-glucosetolerance Test in a non-diabetic group.
Acta derm.-venereol. 50 (1970), 440 - 444
- 84) Montgomery, H.:
Dermatopathology, Bd 1, New York 1967, S. 375 - 381
- 85) Moyer, D.G.:
Papular granuloma annulare.
Arch. Derm. (Chic.) 89 (1964), 41 - 45
- 86) Muller, S.A. and R.K. Winkelmann:
Necrobiosis lipoidica diabeticorum. A clinical and pathological investigation of 171 cases.
Arch. Derm. (Chic.) 93 (1966), 272 - 281
- 87) Muller, S.A. and R.K. Winkelmann:
Necrobiosis lipoidica diabeticorum. Histopathological study of 98 cases.
Arch. Derm. (Chic.) 94 (1966), 1 - 10
- 88) von Oldershausen, H.F.:
Diabetes mellitus. In: Lehrbuch der Inneren Medizin, hrsg. v. R. Gross und D. Jahn, Stuttgart 1966, S. 794 - 828
- 89a) Ornstein, M.:
Zur Kenntnis des Granuloma annulare.
Arch. Derm. Syph. (Berlin) 146 (1924), 243 - 252
- 89b) Owens, D.W., and R.G. Freeman:
Perforating granuloma annulare.
Arch. Derm. (Chic.) 103 (1971), 64 - 67
- 90) Petrides, P., L. Weiss, G. Löffler und O. Wieland:
Diabetes mellitus.
München - Berlin - Wien 1972
- 91) Pierard, J.:
Le granuloma annulaire doit-il être rangé parmi les sarkoides de Boeck?
Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 41 (1934), 1275 - 1278

- 92) Pinkus, H.:
Über atypische Tuberkulide, zugleich ein Beitrag zur
Ätiologie des Granuloma annulare.
Arch. Derm. Syph. (Berlin) 170 (1934), 194 - 222
- 93) Pinkus, H. und A.H. Mehregan:
A guide to dermatohistopathology.
New York 1969
- 94) Prellwitz, W.:
Klinisch-chemische Diagnostik. Stuttgart 1972, S. 76
- 95) Prunty, F.C. and H. Montgomery:
Granuloma annulare.
Arch. Derm. Syph. (Chic.) 46 (1942), 394 - 413
- 96) Radcliffe-Crocker, H.:
Granuloma annulare.
Brit. J. Derm. 14 (1902), 1 - 9
- 97) Rasch, C., and F. Gregersen:
Über einen neuen Typus von sarkoiden Geschwülsten der
Haut.
Arch. Derm. Syph. (Wien und Leipzig) 64 (1903), 337 - 345
- 98) Reimer, F.:
Zur Diagnostik von Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel-
störungen.
Ärzteblatt Rheinland-Pfalz 25 (1972), 705 - 711
- 99) Reinhard, M., W. Undeutsch, P. Lampe und G. Lüders:
Das atypische Granuloma anulare.
Arch. Derm. Forsch. 240 (1971), 79 - 94
- 100) Rhodes, E.L., D.M. Hill, A.C. Ames, C.A. Tourle and C.G.
Taylor:
Granuloma annulare. Prednisone glycosuria tests in a non
diabetic group.
Brit. J. Derm. 78 (1966), 532 - 535
- 101) Richter, R.:
Die Haare. In Hdb. der Haut- u. Geschl.krh., hrsg. v.
J. Jadassohn, Ergänzungswerk, Bd I/3, Berlin - Göttingen -
Heidelberg 1963, S. 444
- 102) Rollins, T.G. und R.K. Winkelmann:
Necrobiosis lipoidica granulomatosis.
Arch. Derm. (Chic.) 82 (1960), 532 - 543
- 103) Romaine, R., E.J. Rudner, J. Altman:
Papular granuloma annulare and diabetes mellitus.
Arch. Derm (Chic.) 98 (1968), 152 - 154
- 104) Rook, A., R. Davis, and D. Stevanović:
Familial granuloma annulare.
Acta derm.-venereol. 37 (1957), 160 - 164

- 105) Rook, A., D.S. Wilkinson, and F.J.G. Ebling:
Textbook of Dermatology.
Oxford and Edinburgh 1969
- 106) Rubin, M., und F.W. Lynch:
Subcutaneous granuloma annulare.
Arch. Derm. (Chic.) 93 (1966), 416 - 420
- 107) Sachsse, B. und A. Yazdanfer:
Diagnostische Kriterien des Frühdiabetes.
Dtsch. med. Wschr. 93 (1968), 57 - 62
- 108) Sanbar, S.S.:
Risikofaktor Hyperlipidämie.
Berlin - Heidelberg - New York 1972
- 109) Sawicky, H.H. und N.B. Kanof:
Granuloma anulare.
Arch. Derm. Syph. (Chic.) 64 (1951), 58 - 59
- 110) Scadding, J.G.:
Sarcoidosis, London 1967, S. 180 - 183
- 111) Schäfer, B.:
Erhebungen über das Krankheitsbild der essentiellen
Hyperlipämie.
Inaug. Diss. Düsseldorf 1971
- 112) Schoen, R., A. Böni und K. Miehle:
Klinik der rheumatischen Erkrankungen. Berlin - Heidelberg -
New York 1970, S. 145
- 113) Schuppli, R.:
Granuloma anulare - Necrobiosis lipoidica diabetorum -
Granulomatosis disciformis - Necrobiosis maculosa.
In: Hdb. H. Bd II/2, S. 141 - 155, hrsg. v. J. Jadassohn.
Ergänzungswerk Berlin - Heidelberg - New York 1965
- 114) Selmanowitz, V.J., J.E. Vandow and W. Director:
Atypical granuloma anulare.
Arch. Derm. (Chic.) 93 (1966), 454 - 456
- 115) Spellacy, W.N., R.P. Bendel, W.C. Buhl und Sh.A. Birk:
Insulin and glukose determination after two and three
years of use of a combination-type oral contraceptiva.
Amer. J. Obstet. Gynec. 40 (1969), 892 - 902
- 116) Spitzer, R.:
Granuloma annulare familiare.
Dermatologica (Basel) 123 (1961), 38 - 41
- 117) Stankler, L. und G. Leslie:
Generalized granuloma annulare.
Arch. Derm. (Chic.) 95 (1967), 509 - 513
- 118) Steiner, K.:
Zur Polymorphie des Granuloma annulare.
Derm. Wschr. 91 (1930), 1399 - 1404

- 119) Stettler, E.:
Beitrag zur Kenntnis des Granuloma annulare.
Arch. Derm. Syph. (Berlin) 132 (1921), 314 - 328
- 120) Teuscher, A., und R. Richterich:
Neue schweizerische Richtlinien zur Diagnose des Diabetes mellitus.
Schweiz. med. Wschr. 101 (1971), 345 - 352, 390 - 398
- 121) Tolmach, J.A.:
Disseminated granuloma annulare (atypical).
Arch. Derm. (Chic.) 84 (1961), 167 - 168
- 122) Trautwein, H., und R. Julitz:
Früherkennung des Diabetes mellitus.
Med. Klin. 64 (1969), 2376 - 2381
- 123) Truffi:
Boll. Sez. region. Soc. ital. Dermat. 1937 Nr. 1, 76,
zit. n. Boldt, A.: Beitrag zur Klinik und Ätiologie des
Granuloma anulare.
Arch. Derm. Syph. (Berlin) 179 (1939), 603 - 610
- 124) Van der Lugt, L.:
About the limitation of the clinical picture granuloma
annulare.
Dermatologica (Basel) 139 (1969), 374 - 380
- 125) Vissian, L.:
Formes atypiques et étiologie du granulome annulaire.
Ann. Derm. Syph. (Paris) 8 (1948), 363 - 369
- 126) Wagner, G.:
Chronische Infektionskrankheiten der Haut, in: Haut- u.
Geschl.krh., hrsg. v. H.G. Bode und G.W. Korting, Bd 1
Stuttgart 1970, S. 272 - 274
- 127) Weidman, F.D. und J.H. Besancon:
Erythema elevatum diutinum.
Arch. Derm. Syph. (Chic.) 20 (1929), 593 - 620
- 128) Wells, R.S., und M.A. Smith:
The natural history of granuloma annulare.
Brit. J. Derm. 75 (1963), 199 - 205
- 129) Wilbert, L., T. Hillmer, W. Hunstein, P. Reissert,
U. Kaboth und W. Creutzfeld:
Einfluß oraler Ovulationshemmer auf klinisch-chemische
Normalwerte.
Dtsch. med. Wschr. 94 (1969), 844 - 849
- 130) Williamson, D.M. und R.W. Dykes:
Carbohydrate metabolism in granuloma annulare.
J. invest. derm. 58 (1972), 400 - 404

- 131) Wood, M.G. und B. Beerman:
Necrobiosis lipoidica, granuloma annulare and rheumatoid
nodule.
J. invest. dermat. 34 (1960), 139 - 146
- 132) Woringer, F.:
A propos du granulome annulaire.
Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 57 (1950), 144 - 147
- 133) Woringer, F., und T. Chorazek:
Les formes cliniques anormales du granulome annulaire.
Ann. Derm. Syph. (Paris) 8 (1937), 529 - 560
- 134) Wüller, J.:
Beziehungen zwischen Nekrobiosis lipoidica und Diabetes
mellitus.
Inaug. Diss. Mainz 1971
- 135) Zöllner, N., und K. Kirsch:
Über die quantitative Bestimmung von Lipoiden (Mikro-
methode) mittels der vielen natürlichen Lipoiden (allen
bekannten Plasmalipoiden) gemeinsamen Sulfophosphovanillin-
Reaktion.
Zschr. ges. exper. Med. 135 (1962), 545 - 561

Herrn Professor Dr. med. G.W. Korting danke ich für die Übernahme des Korreferates und die Überlassung des umfangreichen Patientengutes.

Herrn Prof. Dr. med. R. Denk danke ich für die Überlassung des Themas und die stets freundliche und hilfsbereite Unterstützung bei der Vorbereitung und Durchführung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. B. Morsches und Dr. med. E. Foltin für die Unterstützung bei Erstellung des statistischen Teiles.

L e b e n s l a u f

Am 3. November 1937 wurde ich in Saarbrücken als zweites Kind der Eheleute Dr. med. Oswald Schneider und Elfriede, geb. Piehl, geboren.

Nach der Volksschule besuchte ich das Mädchenrealgymnasium in Neunkirchen (Saar). Von 1955 bis 1959 war ich als Postangestellte an der Oberpostdirektion Saarbrücken beschäftigt. Von 1957 an besuchte ich das Staatliche Abendgymnasium Saarbrücken, wo ich 1960 die Reifeprüfung bestand.

Danach begann ich das Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Während zweier klinischer Semester studierte ich an der Freien Universität Berlin.

1966 bestand ich das Staatsexamen in Mainz.

Nach der Medizinalassistentenzeit wurde ich Wissenschaftliche Assistentin an der Universitäts-Hautklinik Mainz.

Im Oktober 1972 erhielt ich die Anerkennung als Hautärztin.

